



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Júlio César Prestes

**ESTUDO PROSPECTIVO, DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO,
PARA AVALIAR A EFICÁCIA E A TOLERABILIDADE DO
SUPLEMENTO NUTRICIONAL “TK3” NA REDUÇÃO DA
TOXICIDADE APRESENTADA POR PACIENTES EM
QUIMIOTERAPIA PARA DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER**

Campinas
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P926e

Prestes, Júlio César

Estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do suplemento nutricional “TK3” na redução da toxicidade apresentada por pacientes em quimioterapia para diferentes tipos de câncer / nome. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador: Carmen Silvia Passos Lima
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Triptofano . 2. Timina. 3. Quimioterapia. 4. Toxicidade.
5. Qualidade de vida. I. Lima, Carmen Silvia Passos. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Título em inglês: *Prospective double blind and randomized study to check the effects and tolerability of the nutritional supplement “TK3” in order to reduce the toxicity of chemotherapy in patients with different types of cancer*

Keywords: • Tryptophan
• Timine
• Chemotherapy
• Toxicity
• Quality of life

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Profª. Drª. Carmen Silvia Passos Lima

Profª. Drª. Ana Lucia Tasca Góes Ruiz

Prof. Dr. Aldo Lourenço Abbade Dettino

Data da defesa: 08-07-2010

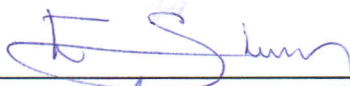
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Júlio César Prestes

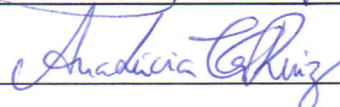
Orientador: Prof^a. Dr^a. Carmen Silvia Passos Lima

Membros:

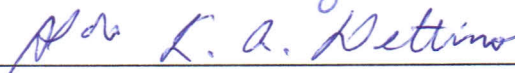
1. Prof^a. Dr^a. Carmen Silvia Passos Lima



2. Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Tasca Góis Ruiz



3. Prof. Dr. Aldo Lourenço Abbade Dettino



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 08/07/2010



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

Júlio César Prestes

**ESTUDO PROSPECTIVO, DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO,
PARA AVALIAR A EFICÁCIA E A TOLERABILIDADE DO
SUPLEMENTO NUTRICIONAL “TK3” NA REDUÇÃO DA
TOXICIDADE APRESENTADA POR PACIENTES EM
QUIMIOTERAPIA PARA DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER**

Dissertação apresentada à Coordenadoria do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do **Título de Mestre** em Clínica Médica

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carmen Silvia Passos Lima

Campinas

2010

AGRADECIMENTOS

Á **Profª. Drª. Carmen Silvia Passos Lima**, pela orientação, apoio e amizade, sem os quais eu não teria terminado minha dissertação.

Á **Profª. Ms. Maria Linarelli**, por acompanhar este trabalho desde o início, pelo estímulo e apoio inestimáveis.

À veterinária e mestre **Karin Maia Monteiro**, pelo apoio e compartilhamento de dados.

Ao **Sr. Paul Huber** pela confiança e apoio e por acreditar sempre neste projeto.

A **Sra. Suely Francisco**, bibliotecária do Hospital A. C. Camargo em São Paulo, pelo capricho e paciência na formatação desta tese.

RESUMO

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, surgem a cada ano dez milhões de novos casos e cinco milhões de pessoas vão a óbito em decorrência do câncer. Apesar do aumento da especificidade de inúmeros novos quimioterápicos sobre as células tumorais, seus efeitos colaterais sobre células normais ainda representam um grande entrave no tratamento de portadores de câncer. Sinais e sintomas como alopecia, náuseas, vômitos, diarreia e adinamia tornam o tratamento muitas vezes inviável para muitos pacientes. Alguns suplementos nutricionais, como o selênio e a glutamina, foram descritos como eficientes para reduzir ou abolir os efeitos adversos da quimioterapia. O objetivo geral deste estudo é o de verificar se o suplemento nutricional TK3 (triptofano e timina), reduz as seguintes toxicidades: mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, alopecia, dermatite, eritrodisestesia, anemia e astenia apresentadas por pacientes com câncer de mama metastático, câncer de cabeça e pescoço e câncer colorretal que receberam, em caráter adjuvante ou paliativo, os quimioterápicos cisplatina, doxorrubicina e 5-fluorouracil. Foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo, com administrações diárias de TK3 (n=9) e placebo (n=11) e avaliações a cada três semanas, de acordo com as sessões de quimioterapia. Os efeitos colaterais foram avaliados por meio de um questionário específico e exame físico. A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário WHOQOL-bref. Não foi observada redução significativa da toxicidade da quimioterapia em pacientes que receberam TK3. Encontrou-se uma melhor qualidade de vida, no domínio psicológico na segunda visita, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam TK3.

ABSTRACT

According to estimates by the World Health Organization, appear each year ten million new cases and five million people will die due to cancer. Despite the increased specificity of several new chemotherapeutic agents on the tumor cells, their side effects on normal cells still represent a major obstacle in treating cancer patients. Signs and symptoms such as alopecia, nausea, vomiting, diarrhea and malaise often make treatment unaffordable for many patients. Some nutritional supplements such as selenium and glutamine, were described as effective to reduce or abolish the adverse effects of chemotherapy. The aim of this study is to determine whether the nutritional supplement TK3 (tryptophan and thymine), reduces the following toxicities: mucositis, diarrhea, nausea, vomiting, constipation, alopecia, dermatitis, erythrodysesthesia, anemia and asthenia presented by cancer patients metastatic breast cancer, head and neck and colorectal cancer who received adjuvant or palliative in nature, the chemotherapy drugs cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil. We conducted a randomized double-blind, randomized, prospective, with daily doses of TK3 (n=9) and placebo (n=11) and evaluations every three weeks, according to the chemotherapy sessions. Side effects were assessed using a questionnaire and physical examination. Quality of life was assessed by the WHOQOL-bref. There was no significant reduction of the toxicity of chemotherapy in patients who received TK3. We found a better quality of life in the psychological field in the second visit, in patients with head and neck cancer who received TK3.

LISTA DE TABELAS

	PÁG
Tabela 1. Distribuições dos 20 pacientes com câncer de mama, de cabeça e pescoço e de cólon que receberam placebo ou TK3.....	46
Tabela 2. Distribuições de pacientes com câncer de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	48
Tabela 3. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	49
Tabela 4. Distribuições de pacientes com câncer de mama de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	51
Tabela 5. Distribuições dos pacientes com câncer mama de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	52
Tabela 6. Distribuições de pacientes com câncer de cabeça e pescoço de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	54
Tabela 7. Distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	55

Tabela 8.	Distribuições de pacientes com câncer colorretal de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	57
Tabela 9.	Distribuições dos pacientes com câncer colorretal de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3.....	58
Tabela 10.	Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os índices de Karnofsky em diferentes períodos de avaliação do estudo.....	59
Tabela 11.	Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os índices de Karnofsky e os tratamentos placebo ou TK3 em diferentes períodos de avaliação do estudo.....	60
Tabela 12.	Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os índices de Karnofsky de acordo com os tratamentos placebo e TK3 por local de tumor.....	61
Tabela 13.	Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os escores obtidos nas questões 1 e 2 do questionário WHOQOL-bref para avaliação da qualidade de vida em saúde em geral em diferentes períodos do estudo.....	62
Tabela 14.	Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os escores obtidos nos domínios físico, psicológico, social e meio ambiente em diferentes períodos do estudo.....	63
Tabela 15.	Distribuições dos pacientes com câncer que receberam placebo ou TK3 de acordo com os escores obtidos nas questões 1 e 2 do questionário WHOQOL-bref para avaliação da qualidade de vida em saúde em geral em diferentes períodos do estudo.....	64

Tabela 16.	Distribuições dos pacientes com câncer que receberam placebo ou TK3 de acordo com os escores obtidos nos domínios físico, psicológico, social e meio ambiente em diferentes períodos do estudo.....	65
Tabela 17.	Distribuições dos pacientes com câncer de mama em relação com as questões 1 e 2 de acordo com tratamento placebo ou TK3.....	66
Tabela 18.	Distribuições dos pacientes com câncer de mama em relação aos domínios de acordo com o tratamento placebo ou TK3.....	67
Tabela 19.	Distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em relação as questões 1 e 2 de acordo com tratamento placebo ou TK3.....	68
Tabela 20.	Distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em relação aos domínios de acordo com o tratamento placebo ou TK3.	69
Tabela 21.	Distribuições dos pacientes com câncer colorretal em relação às questões 1 e 2 de acordo com tratamento placebo ou TK3.....	70
Tabela 22.	Distribuições dos pacientes com câncer colorretal em relação aos domínios de acordo com o tratamento placebo ou TK3.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracil
5-HT	Serotonina
CPQBA	Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas
DNA	Ácido desoxirribonucléico
KPS	<i>Karnofsky performance status</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PUCCAMP	Pontifícia Universidade Católica de Campinas
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
TK3	Triptofano associado à timina
WHOQOL	Instrumento de avaliação de qualidade de vida
WHOQOL-bref	Instrumento de avaliação de qualidade de vida abreviado

SUMÁRIO

	PÁG
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
INTRODUÇÃO	
1 Câncer e quimioterápicos.....	15
1.1 Câncer e seu tratamento.....	15
1.2 Quimioterápicos utilizados no presente estudo.....	17
1.3 Toxicidade dos quimioterápicos.....	19
1.4 Tratamento de apoio ao paciente com câncer.....	20
2 Triptofano.....	20
2.1 Características cinéticas e ações.....	20
2.2 Efeitos na depressão, no sono, na dor e na agressividade.....	23
3 Timina.....	25
3.1 Características cinéticas, ações e toxicidade.....	25
4 Associação TK3.....	26
4.1 Estudos pré-clínicos em ratos e linhagens celulares.....	26
4.2 Estudo clínico de fase I em humanos saudáveis.....	27
OBJETIVOS.....	28
CASUÍSTICA E MÉTODOS	
1 Desenho do estudo.....	31
2 Tratamento e randomização.....	31
3 Avaliações de toxicidade, estado geral e qualidade de vida.....	33
3.1 Visita de inclusão (V0).....	33
3.2 Visitas de acompanhamento (V1 e V2).....	33
4 Definição da população do estudo.....	35
4.1 Critérios de inclusão.....	35
4.2 Critérios de exclusão.....	35
5 Tratamentos concomitantes proibidos no momento da inclusão.....	36
6 Critérios para interrupção do estudo para o paciente.....	36

7 Avaliações de segurança.....	37
8 Análise de risco ou benefício.....	37
9 Produto em estudo “TK3”.....	38
10 Adesão dos pacientes ao tratamento.....	39
11 Estudo cego: procedimento para quebra do código.....	39
12 Gerenciamento dos registros de dados.....	40
13 Considerações éticas e legais.....	40
14 Análise da qualidade de vida.....	41
15 Análise estatística.....	43
 RESULTADOS	
1 Características gerais da população.....	46
2 Análise da toxicidade geral.....	47
3 Análise da toxicidade por tumor.....	50
3.1 Toxicidade relacionada ao câncer de mama.....	50
3.2 Toxicidade relacionada ao câncer de cabeça e pescoço.....	53
3.3 Toxicidade relacionada ao câncer colorretal.....	56
4 Análise do estado geral de pacientes do estudo.....	59
5 Análise da qualidade de vida.....	62
5.1 Qualidade de vida e saúde em geral.....	62
5.2 Qualidade de vida em domínios distintos.....	63
5.3 Qualidade de vida em tratamentos distintos.....	64
5.4 Qualidade de vida em pacientes com câncer de mama.....	66
5.5 Qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.....	68
5.6 Qualidade de vida em pacientes com câncer colorretal.....	70
 DISCUSSÃO	 72
 CONCLUSÕES	 82
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 84
 ANEXOS	 95

INTRODUÇÃO

1 Câncer e quimioterápicos

1.1 Câncer e seu tratamento

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde - OMS, surgem a cada ano dez milhões de novos casos e cinco milhões de pessoas vão a óbito em decorrência do câncer (Parkin *et al.*, 2005). O aumento da incidência de câncer é consequência, principalmente, do aumento da expectativa de vida da população, pois o aparecimento da doença é favorecido pelo envelhecimento do organismo, já que a exposição prolongada a carcinógenos físicos, químicos e a micróbios oncogênicos normalmente, aparece como fator causal mais comum do câncer (Cairns, 1981; Sikora, 1999).

A célula neoplásica caracteriza-se pela perda de sua função normal como consequência de sua imaturidade, proliferação descontrolada, capacidade de invadir os tecidos adjacentes e de produzir metástases.

A etiologia do câncer é incerta algumas vezes. Entretanto, agentes químicos, como o asbesto e o amianto; físicos como a radiação solar e, agentes biológicos como o vírus da hepatite B podem inativar genes supressores de tumor ou pró-apoptóticos, ativar oncogenes e induzir mutações gênicas que podem dar origem ao câncer (Brentani *et al.*, 1998; Simpson *et al.*, 1998).

De uma forma geral, o tratamento do câncer pode ser realizado por cirurgia, radioterapia e quimioterapia. De acordo com o tipo celular e o estágio do tumor, opta-se por um tratamento único ou combinações de tratamentos. Apesar da busca incessante por quimioterápicos de efeito seletivo em células neoplásicas, a quimioterapia ainda é, em geral, uma modalidade terapêutica com efeitos colaterais significativos. Outro problema desta terapêutica é o aparecimento de resistência aos medicamentos, que leva ao uso

combinado de quimioterápicos, aumentando assim a probabilidade de efeitos tóxicos (Calabresi, Chabner, 1996).

Nos últimos cinquenta anos, cerca de 70 medicamentos foram introduzidos no mercado durante a pesquisa de novos quimioterápicos. Entre 1955 e 1975 a triagem de novos quimioterápicos foi realizada em modelos experimentais de linhagens celulares de leucemias murinas (L1210 e P388). Posteriormente, a pesquisa de novos fármacos passou a ser realizada em dois estágios. Inicialmente, os fármacos eram selecionados em células de leucemia murina (P388); e aqueles com atividade citotóxica eram testados a seguir no tratamento de animais imunodeficientes, com implantes de células tumorais humanas. Em três décadas, foram selecionados cerca de 600 mil medicamentos, incluindo a maioria dos quimioterápicos atualmente utilizados na quimioterapia anticâncer (Stam, Challis, 1989).

Apesar do aumento da especificidade de inúmeros novos quimioterápicos sobre as células tumorais, seus efeitos colaterais sobre células normais ainda representam um grande entrave no tratamento de portadores de câncer. Sinais e sintomas como alopecia, náuseas, vômitos, diarreia e adinamia tornam o tratamento muitas vezes inviável para muitos pacientes (Stam, Challis, 1989).

Alguns suplementos nutricionais como o selênio foram descritos como eficientes para reduzir ou abolir os efeitos adversos da quimioterapia (Sieja, Talerczyk, 2004). A glutamina também foi relacionada como substância protetora em relação à mucosite provocada pela quimioterapia (Worthington *et al.*, 2007).

A redução dos efeitos colaterais de quimioterápicos contribui para a melhoria da qualidade de vida do paciente e favorece a sua adesão ao tratamento, aumentando as chances de sucesso do tratamento (García-Estévez *et al.*, 2010).

1.2 Quimioterápicos utilizados no presente estudo

Os principais quimioterápicos citotóxicos de interesse para o presente estudo, a doxorrubicina, a cisplatina e o 5-fluorouracil e suas principais características estão abaixo apresentadas.

A doxorrubicina é um antibiótico do grupo das antraciclinas, isolado do *Streptomyces peucetius* e constitui a base do tratamento quimioterápico para pacientes com tumores de mama (Ribatti, 2007). O quimioterápico bloqueia a síntese do DNA por se intercalar entre os pares de base da estrutura e, desta forma, impede a replicação celular e induz a morte celular por apoptose (Ribatti, 2007). Após administração endovenosa, a doxorrubicina distribui-se, amplamente, fixando-se sob a forma ativa em tecidos variados. Apresenta um tempo de meia vida bifásica: meia vida rápida de 1 hora e meia vida longa de 16 horas. É eliminada na bile essencialmente após metabolização hepática (Wilde *et al.*, 2002).

As reações adversas mais comuns da doxorrubicina incluem as náuseas e vômitos, a diarreia, as alterações transitórias de eletrocardiograma, a urticária e a febre. Anafilaxia, arritmia ventricular, estomatite, anorexia, alopecia, mielossupressão, cardiotoxicidade, lacrimação e flebite podem, ainda, ser observados (Ribatti, 2007).

A cisplatina é bastante utilizada no tratamento de pacientes com tumores de cabeça e pescoço (Tsang *et al.*, 2009). Produz ligações anômalas inter e intramoleculares do DNA nuclear e, assim, induz morte celular por apoptose (Tsang *et al.*, 2009). Após administração endovenosa a cisplatina é encontrada em altas concentrações, no fígado, próstata e rins; em doses um pouco menores, na bexiga, músculos, testículos, pâncreas e baço, e em doses bem menores, ainda, no intestino, adrenal, coração, pulmão, cérebro e cerebelo. Apresenta meia vida bifásica: meia vida inicial de 25 a 75 minutos e meia vida

longa de 58 a 73 horas em pacientes normais e de até 240 horas em anúricos. Cerca de 15 a 17% da cisplatina administrada é encontrada em sua forma ativa na urina (Tsang *et al.*, 2009).

A nefrotoxicidade constitui o principal efeito tóxico da cisplatina. É relacionada à dose e ao número de ciclos repetitivos de tratamento. A frequência de vômitos, por ela provocada, é da ordem de 95%, com início em 1 a 4 horas após o tratamento, podendo persistir até por uma semana. A ototoxicidade pode ser identificada em cerca de 35% dos casos que recebem o medicamento. Já a mielossupressão, distúrbios eletrolíticos, hiperuricemia, reações anafiláticas, neuropatias periféricas, cardiotoxicidade, toxicidade ocular e alterações enzimáticas no fígado são efeitos colaterais menos comuns (Tsang *et al.*, 2009).

O 5-fluorouracil (5-FU) pertence ao grupo das pirimidinas halogenadas e constitui a base do tratamento para pacientes com carcinomas do cólon e do reto (Hong, Kim, 2009). O 5-FU impede a replicação do DNA, pois inibe a enzima timidilato sintetase, que atua na síntese de bases pirimidínicas (Calabresi, Chabner, 1996). A associação com leucovorin aumenta o poder de inibição da enzima pelo 5-FU (Hong, Kim, 2009). O 5-FU é administrado por via parenteral, pois sua absorção intestinal é imprevisível e incompleta. Sua depuração plasmática é rápida, sendo a meia vida de 20 a 30 minutos. O metabolismo do 5-FU ocorre particularmente no fígado e sua excreção é pulmonar, primariamente, e urinária (Yalçın, 2009).

A toxicidade mais comumente associada ao 5-FU é a toxicidade gastrointestinal e a mielossupressão (Milano, Chamorey, 2002; Saif *et al.*, 2009). Além disso, o quimioterápico 5-FU pode causar toxicidade cardíaca, particularmente, dor torácica aguda com evidência de isquemia ao eletrocardiograma (Camaro *et al.*, 2009).

1.3 Toxicidade dos quimioterápicos

Os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais. Também atuam em células de tecidos saudáveis, especialmente os que apresentam rápida taxa de proliferação, como a medula óssea, o epitélio gastrointestinal, os folículos pilosos da pele e o epitélio germinativo. No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível e mais rápido do que as células tumorais é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação da medula óssea e da mucosa do tubo digestivo. Por este motivo, a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos (DeVita, Chu, 2008).

A toxicidade a quimioterápicos pode ser precoce (0 a 3 dias), como os vômitos provocados pela cisplatina, imediata (7 a 21 dias), como a mielossupressão da doxorrubicina e a mucosite do 5-FU, tardia (meses), como a nefrotoxicidade da cisplatina e ultratardia (meses ou anos), como a infertilidade e a carcinogênese (Vargo *et al.*, 2008). Pode ser medida de forma padronizada por análises quantitativa e qualitativa que avaliam diferentes sistemas, como o gastrointestinal, o auditivo, o cardiovascular, o de coagulação do sangue, o central, o endócrino, o hepático, o renal, o linfático e ainda, as respostas alérgicas, os tipos de dor e as alterações na pele, no metabolismo e em exames laboratoriais. É comumente classificada em ausente (grau 0), leve (grau 1), moderada (grau 2), grave (grau 3) ou com risco à vida (grau 4), de acordo com as normas descritas por membros do *National Cancer Institute* (NCI), dos Estados Unidos da América e, apresentada em língua portuguesa, por membros da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do Brasil (Saad *et al.*, 2002). Ainda, os resultados da aplicação desses critérios de toxicidade facilitam a comparação entre diferentes tratamentos e também o estudo de outros medicamentos que possam interferir nestes efeitos (Anexo 1).

1.4 Tratamento de apoio ao paciente com câncer

A cada dia, novos medicamentos, como os fatores de crescimento hematopoiético, os antieméticos e os agentes que reduzem a toxicidade vesical, são postos à disposição dos médicos clínicos e oncologistas visando reduzir a toxicidade dos quimioterápicos e favorecer a manutenção da terapia. O transplante de medula óssea também permite atenuar a toxicidade hematológica da quimioterapia como fator limitante do tratamento (Arellano, Waller, 2004).

Ainda, a administração oral do aminoácido glutamina durante e após a quimioterapia, em pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea, reduziu a duração e a gravidade da estomatite (Skubitz, Anderson, 1996). Assim, a administração de glutamina parece constituir uma medida simples e útil para aumentar a qualidade de vida de pacientes com risco elevado de desenvolver mucosite em consequência de quimioterapia (Okuno *et al.*, 1999).

2 Triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial obtido por meio da ingestão de alimentos como carnes magras, peixes, leite e iogurte desnatados, queijos brancos e magros, nozes e leguminosas. É um dos aminoácidos menos abundantes da dieta e, assim, sua disponibilidade para funções metabólicas pode ser afetada em casos de dietas carentes (Markus *et al.*, 2008).

2.1 Características cinéticas e ações

A absorção intestinal do triptofano é um processo ativo e depende de competição com outros aminoácidos pela proteína transportadora de aminoácidos neutros grandes. O aminoácido tem alta afinidade por proteínas plasmáticas (80%), que determinam sua

distribuição no organismo: acesso ao sistema nervoso central ou permanência na periferia (Keszthelyi *et al.*, 2009). Frente a estas características, o triptofano parece contribuir, predominantemente, com o metabolismo periférico enquanto, os outros aminoácidos participam mais frequentemente de funções metabólicas no sistema nervoso central do que o triptofano (Oldendorf, Szabo, 1976).

O seu metabólico hepático e extra-hepático determina um tempo de meia vida plasmática de 1,8 a 2,2 horas. Uma rota metabólica reversível incorpora o triptofano à síntese protéica no fígado e outros tecidos (Winter, Christensen, 1964), cujos depósitos podem ser posteriormente mobilizados, se necessário (Bloxam *et al.*, 1974).

A rota irreversível compreende a enzima hepática L-triptofano-2,3-dioxigenase, conhecida como triptofano pirrolase. O triptofano é responsável pela regulação da meia-vida da pirrolase, tendo uma ação estimulante sobre a triptofano pirrolase: um aumento na concentração sérica do triptofano aumentará a produção hepática da enzima diminuindo a meia-vida do aminoácido. Assim, a meia vida do triptofano é inversamente proporcional ao tamanho da dose administrada (Green *et al.*, 1980).

O triptofano é convertido em serotonina (5-HT), kinunerina e em ácido nicotínico, que modulam diversos processos psicológicos e fisiológicos no organismo. A formação de 5-HT, a partir do triptofano, no sistema nervoso central, envolve duas enzimas. A primeira, a triptofano hidroxilase, que converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano, que por sua vez é convertido em serotonina pela enzima 5-hidroxitriptofano decarboxilase (Figura 1) (Lerner, Case, 1960; Hajak *et al.*, 1991). Esta enzima é capaz de responder a cargas de 5-hidroxitriptofano, muitas vezes superior ao normal (Oldendorf, Szabo, 1976).

Os níveis de serotonina encontram-se normalmente baixos nos casos de depressão e, em função disto, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina representam uma das principais classes de drogas antidepressivas (Koenig, Thase,

2009). Câncer e depressão frequentemente caminham juntos. Mecanismos psicofisiológicos que correlacionam depressão e progressão de neoplasias incluem alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, especialmente, envolvendo variações diurnas de cortisol e melatonina. O estado depressivo parece, também, afetar componentes do sistema imune comprometendo, portanto, o índice de sobrevivência ao câncer. Sendo assim, as evidências de uma relação bidirecional entre câncer e depressão sugerem novas oportunidades na terapia adjuvante desta enfermidade (Spiegel, Giese-Davis, 2003). Desse modo, os níveis séricos de triptofano parecem possíveis de serem manipulados para estudos sobre o entendimento da fisiopatologia da depressão, para tratar a depressão ou para potencializar os efeitos de antidepressivos (Sarris *et al.*, 2009).

O triptofano é também convertido em melatonina na glândula pineal (Figura 1) (Lerner, Case, 1960; Hajak *et al.*, 1991). A melatonina pode ser encontrada em vários compartimentos e estruturas celulares, como o núcleo (Menendez-Peleaz, 1993a e b; Finnocchiaro, Glikin, 1998), as membranas celulares e as mitocôndrias (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2001). Parece funcionar como molécula-alvo para radicais livres e, desta forma, proteger o DNA dos efeitos deletérios do estresse oxidativo (Reiter *et al.*, 1998; Karbownick *et al.*, 2000; Reiter *et al.*, 2000; Bandyopadhyay *et al.*, 2001; Cuzzocrea, Reiter, 2001; Karbownick *et al.*, 2001; Vural *et al.*, 2001; Wakatsuki *et al.*, 2001a e b).

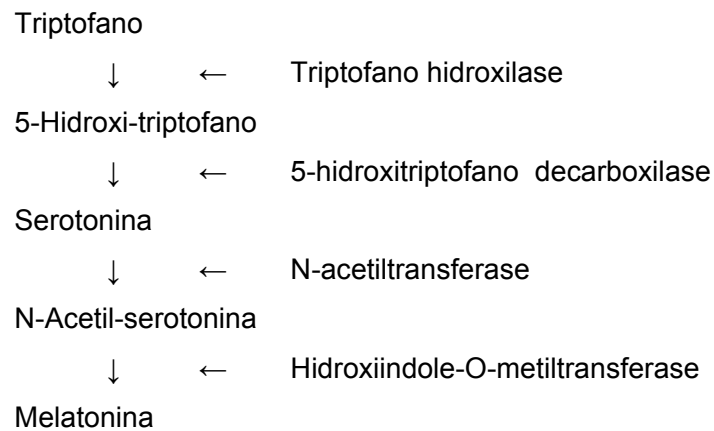


Figura 1. Biossíntese do hormônio melatonina a partir do triptofano

Uma das vantagens do triptofano é que, em geral, ele possui poucos efeitos adversos sendo, provavelmente, o mais comum deles, a náusea (Sourkes, 1991; Young, 1986).

Outros efeitos colaterais ocorrem com menor frequência: vertigens, sonolência, boca seca, cefaléia e diminuição do apetite.

2.2 Efeitos na depressão, no sono, na dor e na agressividade

Vários estudos de fase II/III foram conduzidos para verificar o papel do triptofano em depressão, sono, dor e agressividade (Kapczinski *et al.*, 1998).

Estudos duplo-cegos, comparando o triptofano (dosagens de 3 a 9 g/dia) com a imipramina foram conduzidos em pacientes com depressão. Os autores não observaram diferença de eficácia entre as duas substâncias no controle dos sintomas. Similarmente, no mais longo estudo comparativo (12 semanas) que utilizou amitriptilina, como droga de comparação com o triptofano, não foi encontrada diferença significativa nas respostas aos dois medicamentos (Thomson *et al.*, 1982).

Ainda, o triptofano não se mostrou superior a placebo em quatro estudos. Esses conduzidos em pequeno número de pacientes (8 a 12 pacientes). O único resultado positivo do triptofano contra placebo foi encontrado no estudo de seguimento mais prolongado (12 semanas). Este último estudo comparou o triptofano com amitriptilina e com placebo. Este estudo tem um poder estatístico maior que os demais. Uma outra diferença importante entre os estudos é a gravidade do quadro dos pacientes (Thomson *et al.*, 1982).

O primeiro estudo sobre o efeito do triptofano no sono foi publicado em 1966. A partir de então, mais de 40 estudos foram publicados com este tópico. O efeito mais freqüente e significativo foi à diminuição no período de latência do sono. Todavia, alguns estudos falharam em demonstrar tal fato. Para explicar essa discrepância entre os estudos, foram identificados dois fatores: a dose e o grau de severidade da insônia. A dose ideal deve ser maior do que 1g. Também foi evidenciado que o triptofano tem maior eficácia em insônias leves e moderadas, e é menos efetivo em insônias severas ou crônicas (Hartmann, Greenwald, 1984). Na dosagem de 2g mostrou-se efetivo, inclusive, em insônias crônicas e/ou graves.

O pico de efeito do triptofano é de aproximadamente 45 minutos após a sua administração (Ashcroft *et al.*, 1965).

Os estudos relacionando o papel do triptofano na percepção da dor são poucos e realizados com pequeno número de pacientes. Em um desses estudos foram administrados 9g diários de triptofano, divididos em três doses, por dez dias (Poloni *et al.*, 1974). Essa administração preveniu enxaqueca em três de quatro pacientes. Ainda se fazem necessários mais estudos nesta área para que se possa definir claramente o papel do triptofano no tratamento da dor.

Desde o início da década de 80, estudos tentam demonstrar a influência dos níveis séricos de triptofano no comportamento agressivo. A hipótese de que a baixa serotonina cerebral pode causar agressão foi proposta por Eichelman *et al.* em 1972, em estudos em animais. Foram realizados desde estudos experimentais com macacos até estudos duplo-cegos controlados em humanos. Estes demonstraram que níveis baixos de triptofano sérico estão relacionados com maior agressividade. Em um estudo com esquizofrênicos, triptofano administrado a pacientes agressivos diminuiu o número de episódios de agressão (Morand *et al.*, 1983). Em outro estudo, foi demonstrado que o triptofano pode diminuir as doses de antipsicóticos e sedativos necessários para o controle da doença. Em indivíduos propensos ao comportamento agressivo, a restrição aguda do triptofano na dieta tende a aumentar a agressividade (Cleare, Bond, 1995).

3 Timina

A timina é uma base nitrogenada do grupo das pirimidinas. Uma base nitrogenada, um açúcar do tipo pentose (desoxirribose), e um grupamento fosfórico (P~P~P) formam um nucleotídeo. Os monômeros de nucleotídeos constituem um polímero formando a cadeia de DNA (Alberts *et al.*, 1997).

3.1 Características cinéticas, ações e toxicidade

As vias biossintéticas das pirimidinas são reguladas por inibição e retroalimentação. A timina é sintetizada a partir do carbamildifosfato e do aspartato (Alberts *et al.*, 1997). O fígado utiliza e degrada a maior parte da timina ingerida antes de sua entrada na circulação sistêmica. A degradação da timina leva à formação de uréia (Sonoda, Tatibana, 1978).

Apesar de não existir estudos clínicos com a timina, seu perfil de segurança parece muito bom. É um nutriente que existe em abundância na dieta e não há cotas recomendadas ou mesmo níveis máximos tolerados (Sonoda, Tatibana, 1978).

Estudos em animais mostram que a ingestão de bases nitrogenadas pode ser benéfica por determinar o aumento da longevidade (Sonoda, Tatibana, 1978).

4 Associação TK3

O produto em estudo é um suplemento nutricional denominado TK3. Cada comprimido contém 157 mg do aminoácido essencial triptofano associado a 157 mg da base nitrogenada timina em veículo composto por estearato de magnésio e celulose microcristalina como excipiente.

A fórmula do TK3 foi originalmente desenvolvida pelo bioquímico alemão Friedrich Lavitschka (falecido em 1998), do Instituto Biológico de São Paulo, considerando as características bioquímicas de cada componente.

4.1 Estudos pré-clínicos em ratos e linhagens celulares

O TK3 foi avaliado em modelos de úlceras em ratos, em estudo conduzido sob a coordenação do Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho, do Centro de Pesquisa Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA), da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os resultados obtidos sugerem que o TK3 tem atividade antiulcerogênica, por possível ação protetora de mucosa (Monteiro, 2006).

A seguir, foram conduzidas avaliações de toxicidade do TK3 em ratos e linhagens celulares de cânceres variados no mesmo centro de pesquisa e sob a mesma coordenação. Os pesquisadores observaram que o TK3 foi bem tolerado pelos animais e

não impediu a proliferação das células tumorais nesses animais e em células em cultura (Monteiro, 2006; Prestes *et al.*, submetido à publicação, Anexo 2).

4.2 Estudo clínico de fase I em humanos saudáveis

O TK3 foi administrado a indivíduos saudáveis para verificar a tolerância ao mesmo, bem como avaliação da cinética do triptofano isolado e em associação à timina. O estudo foi realizado na Clínica São Lucas, de Americana, sob a coordenação da Prof^a. Ms. Maria Linarelli, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP) de Campinas. Foi observado que o TK3 foi bem tolerado e também que a cinética do triptofano não sofre maiores modificações quando administrado em conjunto com a timina (Prestes *et al.*, submetido à publicação, Anexo 2).

Neste estudo, prossegue-se na investigação da eficácia do TK3 na redução da toxicidade apresentada por pacientes em quimioterapia para diferentes tipos de câncer.

OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi o de verificar se o suplemento nutricional TK3 reduz as seguintes toxicidades: mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, alopecia, dermatite, eritrodisestesia, anemia e astenia, apresentadas por pacientes com câncer de mama metastático, câncer de cabeça e pescoço e câncer colorretal que receberam, em caráter adjuvante ou paliativo, os quimioterápicos, cisplatina, doxorubicina e 5-FU.

Outros objetivos do estudo foram os de verificar se o suplemento nutricional TK3 altera a performance clínica e a qualidade de vida dos respectivos pacientes durante o tratamento.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1 Desenho do estudo

Estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo, com administrações diárias de TK3 ou placebo e avaliações a cada três semanas, de acordo com os ciclos de tratamento de quimioterapia.

Para comparar as respostas observadas entre o TK3 e o placebo, foram randomizados 20 pacientes, com um seguimento médio de dois meses.

O período de inclusão de pacientes teve início após aprovação do projeto pelos Comitês de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Anexo 3) e da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Anexo 4).

Todos os pacientes receberam os tratamentos quimioterápicos que receberiam caso não estivessem incluídos no estudo, dessa forma, o estudo não pode ser caracterizado como “placebo puro”.

2 Tratamento e randomização

Os tratamentos placebo e TK3, abreviados como ou A ou B respectivamente, foram alocados pela técnica de aleatorização estratificada e por blocos.

Os estratos foram definidos de acordo com o tipo de câncer: mama (grupo 1, sigla MM), cabeça e pescoço (grupo 2, sigla CP) e colorretal (grupo 3, sigla CR). A alocação dos tratamentos dentro dos estratos foi realizada utilizando dez blocos aleatorizados de tamanho 4 (AABB, ABAB, BAAB, BABA, BBAA, ABBA) para pacientes que entraram no estudo ao longo do tempo de recrutamento, blocos estes que foram sorteados aleatoriamente. Esta técnica permitiu comparabilidade entre os tratamentos, placebo e TK3, controlando fatores de risco conhecidos (tratamentos quimioterápicos) e fatores de risco desconhecidos, e a aleatorização por blocos garantem balanceamento do número de pacientes em cada estrato.

No momento da inclusão, todos os pacientes foram randomizados para um dos tratamentos a seguir:

- TK3, 1 cápsula 3 vezes ao dia, por via oral, em adição ao tratamento quimioterápico padrão, para cada tipo distinto de câncer considerado no estudo, a saber:

Câncer de mama: capecitabina (pró-droga 5-FU) em quatro pacientes e doxorrubicina e ciclofosfamida (esquema “AC”) em um paciente.

Cabeça e pescoço: cisplatina e 5-FU (esquema infusional que combina os dois medicamentos em regime ambulatorial) seis pacientes e cisplatina isolada em um paciente.

Câncer de cólon: capecitabina (pró - droga 5-FU) em quatro pacientes, 5-FU/leucovorin e irinotecano (esquema “IFL”) em três pacientes, 5-FU e leucovorin (“esquema da clínica Mayo”) em um paciente.

- Placebo, 1 cápsula 3 vezes ao dia, por via oral, em adição ao tratamento quimioterápico padrão acima discriminado, para cada tipo de câncer.

Na etapa da aleatorização foi realizado sorteio de acordo com o diagnóstico utilizando um dos kits, que foram numerados e controlados pela coordenadora do estudo, a Prof^a. Ms. Maria Linarelli, do Departamento de Farmacologia da PUCCAMP. O código foi de acordo com: número do paciente, iniciais do nome/sigla do tipo de câncer/tratamento A ou B.

Por exemplo: paciente 001MCBL/CP/tratamento A. Se o tratamento A, no caso do câncer de cabeça e pescoço foi o placebo ou o TK3, isto foi de conhecimento apenas da coordenadora de estudo. No caso do tratamento “A” ter sido o placebo, o “B” foi o TK3, podendo variar para cada tipo de câncer (mama, cabeça e pescoço e cólon), ficando o código para o outro paciente: paciente 002/CP/tratamento B. A sequência do número do

paciente e a combinação com o tratamento TK3 ou placebo foi realizada pela estatística responsável pelo estudo.

3 Avaliações de toxicidade, estado geral e qualidade de vida

As visitas ocorreram a cada 15–22 dias, de acordo com a frequência do paciente às sessões de quimioterapia e consulta médica: visita de inclusão (V1), visita após 21 dias (V2) e visita em 42 dias (V3).

O período de estudo foi de aproximadamente dois anos, totalizando três visitas para todos os pacientes.

3.1 Visita de inclusão (V1)

Durante a visita V1 obteve-se a assinatura do paciente no termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 5).

Também se preencheu o formulário do caso, descrevendo: o tipo de câncer; qual o quimioterápico utilizado (de acordo com grupos); se já utilizava algum tipo de medicamento; quais os medicamentos foram administrados no período de estudo; estágio da doença e co-morbididades.

Anotaram-se os resultados de exames de sangue, tais como: hemograma completo, creatinina sérica, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.

Respondeu-se o questionário sobre qualidade de vida WHOQOL abreviado (WHOQOL-bref) (Anexo 6)

3.2 Visitas de acompanhamento (V2 e V3)

Preencheu-se o formulário do caso, descrevendo os efeitos adversos apresentados pelo paciente, no intervalo entre as visitas, de acordo com os critérios

comuns de toxicidade, versão 2.0, da SBOC (Anexo 1), as toxicidades de interesse (mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, alopecia, dermatite, eritrodisestesia, anemia e astenia) apresentadas pelos pacientes envolvidos no tratamento quimioterápico de câncer, facilitando a análise do papel do TK3 na frequência e intensidade de aparecimento destes efeitos.

As toxicidades foram classificadas de grau 0 (ausência de toxicidade) a grau 4 (toxicidade máxima).

O nível de desempenho de Karnofsky foi utilizado para avaliar o estado geral do paciente a cada visita.

O nível de desempenho físico foi avaliado por meio de anamnese e exame físico. O paciente foi classificado segundo o número de pontos: 100: paciente normal, sem queixas, sem evidência de doença; 90: atividade normal, leves sintomas de doença; 80: atividade normal com esforço, alguns sintomas de doença; 70: capaz de autocuidados, incapaz de atividade normal ou de trabalho; 60: requer assistência ocasional, mas é capaz de autocuidados; 50: requer considerável assistência e freqüentes cuidados médicos; 40: incapacitado, requer cuidados especiais e assistência; 30: gravemente incapacitado. Indicação de hospitalização, morte não é iminente; 20: muito doente. Hospitalização necessária; e 10: moribundo. Processo fatal em progressão rápida (Lau *et al.*, 2007).

Anotaram-se quais medicamentos foram administrados no intervalo entre as consultas. Foram descritos, no formulário do caso: o nome do princípio ativo, a dose e a frequência de administração.

- Respondeu-se o questionário sobre qualidade de vida WHOQOL-bref.

4 Definição da população do estudo

4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes que obedeceram as condições abaixo especificadas:

- Anuência do paciente: termo de consentimento livre e esclarecido assinado e datado pelo paciente (ou por seu representante legal) e pelo profissional que obteve o consentimento.
- Pacientes do sexo feminino ou masculino, sem distinção de raça ou cor.
- Maiores de 18 anos, sem limite máximo de idade.
- Pacientes com câncer de mama metastático e tratamento com doxorrubicina e ciclofosfamida, com câncer de cabeça e pescoço e tratamento com cisplatina e/ou 5-FU ou com câncer de cólon em tratamento com 5-FU (associado ou não a leucovorin/ irinotecano), em qualquer fase da doença.
- Com capacidade de ingerir medicação por via oral ou por sonda enteral.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram as situações abaixo descritas:

- Não concordância em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Uso de nutrição parenteral;
- Câncer de mama não metastático;
- Necessidade de complemento alimentar;
- História de abuso de drogas ilícitas ou álcool;

- Incapacidade de receber o medicamento por via oral;
- Participação em outro estudo clínico envolvendo medicamentos;
- Qualquer problema ou condição que no julgamento do investigador pudesse ter sido prejudicial ao paciente;
- Mulheres em fase sexual ativa, que não concordassem em aderir aos métodos contraceptivos adotados;
- Mulheres em fase de amamentação.

5 Tratamento concomitante proibido no momento da inclusão

Uso de nutrição parenteral. Em casos de necessidade, determinada pelo pesquisador principal, de complementação vitamínica parenteral, foi revelado o grupo do paciente sendo o mesmo retirado da pesquisa. Na dependência do período em que ocorreu a necessidade da complementação, os resultados foram considerados, tanto favoravelmente no caso do paciente tomar placebo, como desfavoravelmente no caso de tomar o TK3.

6 Critérios para interrupção do estudo para o paciente

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram uma ou mais das condições abaixo discriminadas:

- Todo paciente teve o direito de retirar-se do estudo, durante o tratamento, sem prejuízos para a quimioterapia ou qualquer outro atendimento;
- Não aderência ao tratamento: os pacientes que se recusaram a seguir a posologia (1 cápsulas 3 vezes ao dia, por via oral);

- Impossibilidade de continuar tomando o medicamento por via oral ou enteral, por vômito ou mesmo por inabilidade de deglutição;
- Alteração desfavorável de valores de exames laboratoriais;
- Qualquer condição que, na opinião do investigador, pudesse colocar o paciente em risco indevido ao continuar o tratamento do estudo;
- Em caso de óbito do paciente.

7 Avaliações de segurança

A cada visita o paciente foi examinado e questionado sobre qualquer evento adverso que possa ter ocorrido desde sua inclusão no estudo ou desde a última visita.

Um evento adverso foi definido como qualquer sinal novo, desfavorável e não intencional, sintoma ou doença, qualquer que fosse sua natureza, gravidade,

seriedade e a suposta relação (casualidade) com o produto administrado ou com o procedimento experimental. Todos os eventos adversos reportados pelo paciente, a partir do momento em que entrou no estudo, independentemente de quando aconteceu (período com ou sem administração do produto) foram registrados no formulário do caso.

8 Análise de risco ou benefício

A quimioterapia está, em geral, associada a efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida de pacientes com câncer. Em muitos casos a terapia de apoio é importante para a melhoria da condição geral do paciente e até da adesão ao tratamento. O triptofano teve efeito antidepressivo e atividade antiulcerogênica em estudos com animais (Monteiro, 2006), sugerindo que desempenhe efeitos benéficos. Sua tolerância é boa (Prestes *et al.*, submetido à publicação, Anexo 2) e seus efeitos colaterais discretos e,

pouco freqüentes (Lam et al., 1996). Frente ao exposto, a pesquisa com TK3, no intuito de dar suporte ao tratamento quimioterápico em pacientes com câncer, pareceu adequada.

9 Produto em estudo “TK3”

Foram utilizadas cápsulas contendo uma associação do aminoácido triptofano (157mg) com a base nitrogenada timina (157mg) e estearato de magnésio e celulose microcristalina como excipiente (q.s.p.). Esta associação é apresentada em cápsulas de gelatinas. No caso do placebo serão retirados o aminoácido e a base nitrogenada.

O TK3 foi administrado por via oral, 1 cápsula 3 vezes ao dia, uma hora antes ou duas horas após as refeições. Esta posologia foi adotada, pois triptofano e timina normalmente estão presentes na dieta regular das pessoas e poderia haver alterações na absorção do TK3 (Dopfel et al., 2007).

A administração foi realizada por 2 meses após a visita de inclusão do paciente, no mínimo, sendo que aqueles que decidiram continuar no estudo assim puderam fazê-lo até que decidissem sair ou não pudessem mais participar.

As cápsulas foram iguais para o TK3 e para o placebo. Foram apresentadas em frascos plásticos contendo o seguinte rótulo:

<p>Protocolo Clínico</p> <p>Estudo suplemento nutricional “TK3”</p> <p>Produto em estudo – não deve ser comercializado</p> <p>Administrar 1 cápsula 3 vezes ao dia (uma hora antes ou duas horas após as refeições)</p> <p>Código: “nº”/“iniciais do nome”/“tipo de câncer”/tratamento “A ou B”</p> <p>Lavilabor Produtos Naturais Ltda</p>
--

O armazenamento do TK3 e placebo foi de responsabilidade da coordenadora de estudo e do investigador principal. Foi realizado em local fechado, com controle de liberação, em temperatura ambiente, seco, seguro e de acesso limitado. Os tratamentos foram fornecidos diretamente pela coordenadora do estudo ao investigador, que os disponibilizou para os pacientes.

10 Adesão dos pacientes ao tratamento

As cápsulas restantes foram contadas em cada visita e sempre completadas para 150 unidades. A totalidade do suplemento, não utilizada em estudo, foi devolvida ao patrocinador. Quando ocorreu problema com as embalagens, a coordenadora as devolveu para o patrocinador para que pudessem ser substituídas.

11 Estudo cego: procedimento para quebra do código

Para que o estudo pudesse ser duplo cego, os métodos a seguir foram utilizados para proteção.

- Embalagem idêntica, para o TK3 e o placebo, com rotulagem para os tratamentos com códigos fornecidos pela Lavilabor Produtos Naturais Ltda.
- O código, para qualquer participante do estudo, foi aberto apenas para o investigador.
- A quebra do código foi realizada pela coordenadora do estudo para análise após inclusão de 20 pacientes.

12 Gerenciamento dos registros de dados

Os resultados obtidos neste estudo foram reportados em formulários de casos de cada paciente e estão arquivados com o pesquisador principal e com a coordenadora do estudo.

13 Considerações éticas e legais

O termo de consentimento livre e esclarecido seguiu as normas estabelecidas pela Resolução 196/96 e pelas boas práticas clínicas (Anexo 3). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da PUCC e da UNICAMP (Anexo 4). Antes do sujeito da pesquisa assinar o termo o pesquisador principal informou sobre os objetivos, benefícios, riscos e exigências impostas pelo estudo, e também sobre o suplemento nutricional em estudo. O participante do estudo teve tempo para perguntas, tirar suas dúvidas e decidir se queria ou não participar do estudo. O termo foi então assinado, datado e retido pelo pesquisador como documento do estudo. Uma cópia foi entregue ao paciente.

Para manter a privacidade do paciente, todos os dados referentes à pesquisa foram identificados pelo número do estudo, por suas iniciais e data de nascimento. As informações pessoais foram omitidas em toda análise de dados. Quando necessário o investigador permitiu que o monitor do estudo tivesse acesso aos registros do paciente relacionados ao estudo. Isto incluiu toda a documentação que continha a história clínica do paciente para verificar a elegibilidade, resultados de exames laboratoriais, diagnósticos e qualquer outro documento que envolvia o paciente, no estudo, até mesmo, atestado de óbito.

14 Análise da qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes inseridos no estudo foi avaliada a cada visita pela psicóloga Daniela Malagodi que orientou os pacientes sobre os detalhes do estudo e aplicou o questionário WHOQOL-bref

- O indivíduo foi informado sobre o objetivo dos instrumentos e o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Buscou-se uma situação de privacidade. As questões do WHOQOL-bref foram lidas pelo entrevistador e todos relataram os formulários como de fácil compreensão. O entrevistador não influenciou na escolha da resposta nem discutiu as questões ou o seu significado e evitou dar sinônimos às palavras ou às perguntas.
- O instrumento WHOQOL-bref é composto por 26 questões, sendo duas gerais que avaliam a qualidade de vida em geral. As demais 24 questões compõem os instrumentos originais, divididos em quatro domínios: aspectos físicos, psicológicos, relações sociais e, também, meio ambiente. Os diferentes domínios são considerados individualmente (Fleck *et al.*, 1999).

As questões do WHOQOL-bref possuem quatro tipos de escalas de respostas (intensidade, capacidade, frequência e avaliação), com cinco níveis cada uma. A escala de intensidade varia de “nada” ao “extremamente” (questões três a nove); a escala de capacidade varia de “nada” ao “completamente” (questões dez a catorze); a escala de avaliação varia de “muito insatisfeito” a “muito satisfeito” (questões dezesseis a vinte e cinco) e “muito ruim” a “muito bom” (questões um a quinze) e a escala de frequência varia de “nunca” a “sempre” (questão vinte e seis). Todas essas palavras âncoras possuem uma pontuação de um a cinco, sendo que os escores são invertidos da seguinte forma: se a resposta for um, a pontuação será cinco; se dois, será quatro e assim sucessivamente nas questões três, quatro e vinte e seis (Anexo 6).

A determinação dos escores dos domínios do WHOQOL-bref é realizada pela soma de todos os itens incluídos dentro de um domínio. Depois se divide pela média e, posteriormente, multiplica-se por quatro; na segunda fase, diminui-se de cada domínio o valor de quatro e multiplica-se por 6,25 (ou 100/16). Deste modo o resultado final de cada domínio vai variar de 0 a 100.

Os domínios do WHOQOL-bref são os seguintes:

Domínio I: Físico (analisa a presença de)

- Dor e Desconforto (questão 3,4)
- Energia e Fadiga (questão 10, 15, 17, 18)
- Sono e Repouso (questão 16)

Domínio II: Psicológico (analisa a presença de)

- Sentimentos positivos (questão 5, 6)
- Pensar, aprender, memória e concentração (questão 7)
- Auto-estima (questão 11)
- Imagem corporal e aparência (questão 19)
- Sentimentos negativos (questão 26)

Domínio III: Relações sociais

- Relações pessoais (questão 20)
- Apoio Social (questão 22)
- Atividade Sexual (questão 21)

Domínio IV – Meio ambiente

- Segurança física e proteção (questão 8)
- Ambiente no lar (questão 23)

- Recursos financeiros (questão 12)
- Cuidados de saúde e social (questão 24)
- Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades (questão 13)
- Participação em oportunidades de lazer / recreação (questão 14)
- Ambiente físico: poluição / ruído / trânsito / clima (questão 9)
- Transporte (questão 25)

15 Análise estatística

A distribuição de frequências (numero de casos e percentual) foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e as medidas de tendência central e de variabilidade para as numéricas e os domínios.

Para verificar a associação entre os dados de qualidade de vida, representados pelos domínios físico, psicológico, aspectos sociais e de meio ambiente em relação ao período de tratamento, foi utilizado o teste não paramétrico pareado de Friedman.

O teste U de Mann-Whitney foi adotado para comparar os escores de qualidade de vida em relação ao tratamento placebo e TK3.

O nível de significância de 5% foi considerado para todos os testes estatísticos.

O programa estatístico de computador STATA versão 10.0 foi utilizado em todas as análises estatísticas (StataCorp, Stata Corporation release 10.0, College Station, Texas USA).

A formula adaptada para obtenção dos domínios para o software estatístico STATA do questionário WHOQOL-bref está apresentada a seguir:

Recode q3 q4 q26 (1=5) (2=4) (3=3) (4=2) (5=1)

(scores based on a 4-20 scale)

compute dom 1= (mean.6 (q3, q4, q10, q15, q16, q17, q18)) * 4

compute dom 2= (mean.5 (q5, q6, q7, q11, q19, q26)) * 4

compute dom 3= (mean.2 (q20,q21,q22) * 4

compute dom 4= (mean.6 (q8, q9, q12, q13, q14, q23, q24,q25) * 4

compute overall= (mean.2 (q1, q2) * 4 (scores transformed to a 0-100 scale)

compute dom1b= (dom1 - 4) * (100/16)

compute dom2b= (dom2 - 4) * (100/16)

compute dom3b= (dom3 - 4) * (100/16)

compute dom4b= (dom4 - 4) * (100/16)

compute q1b= (q1 - 1) * (100/16)

compute q2b= (q2 - 1) * (100/16)

RESULTADOS

1 Características gerais da população

Foram incluídos no estudo 20 pacientes, sendo: cinco pacientes com câncer de mama, sete pacientes com câncer de cabeça e pescoço e oito pacientes com câncer colorretal, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009. Dezesete pacientes estavam em tratamento quimioterápico no Serviço de Quimioterapia do Hospital e Maternidade Celso Pierro da PUCCAMP e três pacientes eram do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP. As distribuições dos pacientes inseridos no estudo por características clínicas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuições dos 20 pacientes com câncer de mama, de cabeça e pescoço e de cólon que receberam placebo ou TK3

Variável	Categoria	Número de casos (%)
Gênero	Feminino	10 (50,0)
	Masculino	10 (50,0)
Local tumor	Mama	5 (25,0)
	Cabeça e pescoço	7 (35,0)
	Cólon	8 (40,0)
Tratamento	Placebo	11 (55,0)
	TK3	9 (45,0)
Quimioterapia	Cisplatina	1 (5,0)
	Doxorrubicina	1 (5,0)
	5-fluorouracil	12 (60,0)
	Cisplatina/5-fluorouracil	6 (30,0)

2 Análise da toxicidade geral

As distribuições dos pacientes com tumores de acordo com as frequências de toxicidades gastrointestinal, dermatológicas e hematológicas ao TK3 ou placebo nos três períodos do estudo estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2. Distribuições de pacientes com câncer de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Mucosite	Visita 1	0	9	8	17
		1	1	1	2
		4	1	0	1
	Visita 2	0	10	8	18
		1	1	1	2
	Visita 3	0	10	8	18
		1	1	1	2
Diarréia	Visita 1	0	7	7	14
		1	3	1	4
		3	1	1	2
	Visita 2	0	8	9	17
		1	1	0	1
		2	1	0	1
		3	1	0	1
	Visita 3	0	9	8	17
		2	2	1	3
Náuseas	Visita 1	0	9	4	13
		1	0	2	2
		2	1	3	4
		4	1	0	1
	Visita 2	0	8	6	14
		1	0	3	3
		2	3	0	3
	Visita 3	0	8	6	14
		1	2	1	3
		2	1	2	3
Vômitos	Visita 1	0	9	6	15
		1	0	1	1
		2	1	2	3
		4	1	0	1
	Visita 2	0	9	7	16
		1	0	2	2
		2	2	0	2
	Visita 3	0	9	6	15
		1	2	1	3
		2	0	2	2
Constipação	Visita 1	0	10	7	17
		1	0	2	2
		2	1	0	1
	Visita 2	0	11	8	19
		1	0	1	1
	Visita 3	0	11	9	20

Tabela 3. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Alopecia	Visita 1	0	10	8	18
		2	1	1	2
	Visita 2	0	11	8	19
		2	0	1	1
	Visita 3	0	10	8	18
		2	1	1	2
Dermatite	Visita 1	0	10	8	18
		2	1	1	2
	Visita 2	0	11	9	20
	Visita 3	0	10	9	19
		1	1	0	1
Eritrodisestesia	Visita 1	0	11	9	20
	Visita 2	0	10	9	19
		2	1	0	1
	Visita 3	0	8	9	17
		1	2	0	2
Leucopenia	Visita 1	0	10	9	19
		1	1	0	1
	Visita 2	0	11	9	20
	Visita 3	0	11	9	20
Anemia	Visita 1	0	10	7	17
		3	1	2	3
	Visita 2	0	10	8	18
		2	0	1	1
	Visita 3	3	1	0	1
		0	7	8	15
Astenia	Visita 1	0	11	8	19
		4	0	1	1
	Visita 2	0	9	9	18
		3	2	0	2
	Visita 3	0	10	9	19
		2	1	0	1

Observamos que os efeitos colaterais mais importantes (graus 3 e 4) foram mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, eritrodisestesia, leucopenia, anemia e astenia.

Efeitos colaterais como: vertigem, sonolência, boca seca e cefaléia não foram observados no estudo.

Observamos que o número de pacientes que referiram os efeitos colaterais foi aparentemente menor entre os que receberam TK3 do que os que receberam placebo.

3 Análise da toxicidade por tumor

3.1 Toxicidade relacionada ao câncer de mama

As distribuições dos pacientes com câncer de mama de acordo com as frequências de toxicidade gastrointestinal ao placebo ou TK3 nos três períodos do estudo estão apresentadas nas Tabelas 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4. Distribuições de pacientes com câncer de mama de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Mucosite	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0	3	2	5
	Visita 3	0	3	2	5
Diarréia	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0 2	2 1	2 0	4 1
	Visita 3	0 2	2 1	2 0	4 1
Náuseas	Visita 1	0 2	3 0	0 2	3 2
	Visita 2	0 1 2	2 0 1	0 2 0	2 2 1
	Visita 3	0 1 2	2 1 0	1 0 1	3 1 1
Vômitos	Visita 1	0 2	3 0	1 1	4 1
	Visita 2	0 1 2	2 0 1	1 1 0	3 1 1
	Visita 3	0 1 2	2 1 0	1 0 1	3 1 1
Constipação	Visita 1	0 1	3 0	0 2	3 2
	Visita 2	0 1	1	1	1
	Visita 3	0	3	2	5

Tabela 5. Distribuições dos pacientes com câncer mama de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Alopecia	Visita 1	0	3	1	4
		2	0	1	1
	Visita 2	0	3	1	4
		2	0	1	1
	Visita 3	0	2	1	3
		2	1	1	2
Dermatite	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0	3	2	5
	Visita 3	0	2	2	4
		1	1	0	1
Eritrodisestesia	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0	3	2	5
	Visita 3	0	1	2	3
		1	1	0	1
		3	1	0	1
Leucopenia	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0	3	2	5
	Visita 3	0	3	2	5
Anemia	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0	3	2	5
	Visita 3	0	3	2	5
Astenia	Visita 1	0	3	2	5
	Visita 2	0	3	2	5
	Visita 3	0	3	2	5

Observamos que o efeito colateral mais importante (graus 3 e 4) foi eritrodisestesia.

Efeitos colaterais como: vertigem, sonolência, boca seca e cefaléia não foram observados no estudo.

Observamos que o número de pacientes que referiram os efeitos colaterais foi aparentemente menor entre os que receberam TK3 do que os que receberam placebo.

3.2 Toxicidade relacionada ao câncer de cabeça e pescoço

As distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço de acordo com as frequências de toxicidade ao TK3 ou placebo nos três períodos do estudo estão apresentadas nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Distribuições de pacientes com câncer de cabeça e pescoço de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Mucosite	Visita 1	0	3	3	6
		1	1	0	1
	Visita 2	0	4	2	6
		1	0	1	1
	Visita 3	0	3	2	5
		1	1	1	2
Diarréia	Visita 1	0	3	3	6
		1	1	0	1
	Visita 2	0	3	3	6
		3	1	0	1
	Visita 3	0	3	3	6
		2	1	0	1
Náuseas	Visita 1	0	3	2	5
		1	0	1	1
		2	1	0	1
	Visita 2	0	2	3	5
		2	2	0	2
	Visita 3	0	2	3	5
1		1	0	1	
2		1	0	1	
Vômitos	Visita 1	0	3	2	5
		1	0	1	1
		2	1	0	1
	Visita 2	0	3	2	5
		1	0	1	1
		2	1	0	1
Visita 3	0	3	2	5	
	1	1	1	2	
Constipação	Visita 1	0	4	3	7
	Visita 2	0	4	3	7
	Visita 3	0	4	3	7

Tabela 7. Distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Alopecia	Visita 1	0	4	3	7
	Visita 2	0	4	3	7
	Visita 3	0	4	3	7
Dermatite	Visita 1	0	4	3	7
	Visita 2	0	4	3	7
	Visita 3	0	4	3	7
Eritrodisestesia	Visita 1	0	4	3	7
	Visita 2	0	4	3	7
	Visita 3	0	4	3	7
Anemia	Visita 1	0	4	3	7
	Visita 2	0	4	3	7
	Visita 3	0	2	3	5
		1	2	0	2
Astenia	Visita 1	0	4	3	7
	Visita 2	0	3	3	6
		3	1	0	1
	Visita 3	0	3	3	6
		2	1	0	1

Observamos que os efeitos colaterais mais importantes (graus 3 e 4) foram diarreia e astenia.

Efeitos colaterais como: vertigem, sonolência, boca seca e cefaléia não foram observados no estudo.

Observamos que o número de pacientes que referiram os efeitos colaterais foi aparentemente menor entre os que receberam TK3 do que os que receberam placebo.

3.3 Toxicidade relacionada ao câncer colorretal

As distribuições dos pacientes com câncer colorretal de acordo com as frequências de toxicidade ao TK3 ou placebo nos três períodos do estudo estão apresentadas nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Distribuições de pacientes com câncer colorretal de acordo com grau de toxicidade gastrointestinal em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Mucosite	Visita 1	0	3	3	6
		1	0	1	1
		4	1	0	1
	Visita 2	0	3	4	7
		1	1	0	1
	Visita 3	0	4	4	8
Diarréia	Visita 1	0	1	2	3
		1	2	1	3
		3	1	1	2
	Visita 2	0	3	4	7
		1	1	0	1
	Visita 3	0	4	3	7
Náuseas	Visita 1	0	3	2	5
		1	0	1	1
		2	0	1	1
		4	1	0	1
	Visita 2	0	4	3	7
		1	0	1	1
	Visita 3	0	4	2	6
		1	0	1	1
		2	0	1	1
Vômitos	Visita 1	0	3	3	6
		2	0	1	1
		4	1	0	1
	Visita 2	0	4	4	8
	Visita 3	0	4	3	7
		2	0	1	1
Constipação	Visita 1	0	3	4	7
		2	1	0	1
	Visita 2	0	4	4	8
	Visita 3	0	4	4	8

Tabela 9. Distribuições dos pacientes com câncer colorretal de acordo com grau de toxicidade dermatológica e hematológica em relação ao tratamento placebo ou TK3

Variável	Período avaliado	Grau	Tratamento		Total
			Placebo	TK3	
Alopecia	Visita 1	0	3	4	7
		2	1	0	1
	Visita 2	0	4	4	8
Dermatite	Visita 3	0	4	4	8
	Visita 1	0	3	3	6
		2	1	1	2
Eritrodisestesia	Visita 2	0	4	4	8
	Visita 3	0	4	4	8
	Leucopenia	Visita 1	0	4	4
Visita 2		0	3	4	7
		2	1	0	1
Anemia	Visita 3	0	3	4	7
	Visita 1	1	1	0	1
		1	3	4	7
Astenia	Visita 2	0	4	4	8
		2	3	1	1
	Visita 3	0	4	4	8

Observamos que os efeitos colaterais mais importantes foram mucosite, diarreia, náuseas, leucopenia, anemia e astenia.

Efeitos colaterais como: vertigem, sonolência, boca seca e cefaléia não foram observados no estudo.

Observamos que o número de pacientes que referiram os efeitos colaterais foi aparentemente menor entre os que receberam TK3 do que os que receberam placebo.

4 Análise do estado geral de pacientes do estudo

As distribuições dos pacientes com câncer de acordo com a avaliação do estado geral nos diferentes períodos do estudo com os diferentes tratamentos e locais de tumor estão apresentadas nas Tabelas 10 a 12.

Tabela 10. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os índices de Karnofsky em diferentes períodos de avaliação do estudo

Período Avaliado	n	Mínimo-Maximo	Média \pm DP	Valor de P
Visita 1	20	80,0 – 100,0	94,0 \pm 7,5	0,971
Visita 2	20	50,0 – 100,0	88,5 \pm 13,1	
Visita 3	20	60,0 – 100,0	87,0 \pm 12,6	

Tabela 11. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os índices de Karnofsky e os tratamentos placebo ou TK3 em diferentes períodos de avaliação do estudo

Período Avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
	Placebo			TK3			
	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Visita 1	11	80,0-100,0	94,5 ± 6,9	9	80,0-100,0	93,3 ± 8,7	0,832
Visita 2	11	50,0-100,0	86,4 ± 15,0	9	70,0-100,0	91,1 ± 10,5	0,469
Visita 3	11	60,0-100,0	85,4 ± 12,9	9	70,0-100,0	88,9 ± 12,7	0,529
Valor de <i>P</i>		0,96			0,809		

Tabela 12. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os índices de Karnofsky de acordo com os tratamentos placebo e TK3 por local de tumor

Período Avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
	Placebo			TK3			
	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Câncer de mama							
Visita 1	3	100,0-100,0	100,0 ± 0,0	2	90,0-100,0	95,0 ± 7,1	0,221
Visita 2	3	90,0-100,0	96,7 ± 5,8	2	90,0-100,0	95,0 ± 7,1	0,739
Visita 3	3	80,0-100,0	90,0 ± 10,0	2	100,0-100,0	100,0 ± 0,0	0,197
Valor de <i>P</i>		0,957			0,335		
Câncer de cabeça e pescoço							
Visita 1	4	80,0-90,0	87,5 ± 5,0	3	80,0-90,0	83,3 ± 5,8	0,307
Visita 2	4	70,0-90,0	82,5 ± 9,5	3	70,0-90,0	83,3 ± 11,5	0,844
Visita 3	4	70,0-100,0	85,0 ± 12,9	3	70,0-90,0	83,3 ± 11,5	0,853
Valor de <i>P</i>		0,661			0,487		
Câncer colorretal							
Visita 1	4	90,0-100,0	97,5 ± 5,0	4	100,0-100,0	100,0 ± 8,7	0,317
Visita 2	4	50,0-100,0	82,5 ± 22,0	4	80,0-100,0	95,0 ± 10,5	0,278
Visita 3	4	60,0-100,0	82,5 ± 17,1	4	70,0-100,0	87,5 ± 15,0	0,655
Valor de <i>P</i>		0,92			0,962		

5 Análise da qualidade de vida

5.1 Qualidade de vida e saúde em geral nos diferentes períodos do estudo

As distribuições dos pacientes de acordo com os resultados da análise da qualidade de vida e saúde em geral nos diferentes períodos do estudo estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os escores obtidos nas questões 1 e 2 do questionário WHOQOL-bref para avaliação da qualidade de vida em saúde em geral em diferentes períodos do estudo

Questão	Período Avaliado	n	Mínimo-Máximo	Média \pm DP	Valor de <i>P</i>
Q1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Visita 1	20	0,0 – 25,0	15,0 \pm 4,7	0,810
	Visita 2	20	0,0 – 25,0	15,0 \pm 5,9	
	Visita 3	20	0,0 – 25,0	13,4 \pm 7,1	
Q2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	Visita 1	20	0,0 – 25,0	15,0 \pm 6,5	0,717
	Visita 2	20	6,2 – 25,0	14,7 \pm 5,5	
	Visita 3	20	0,0 – 25,0	14,7 \pm 7,4	

5.2 Qualidade de vida em domínios distintos

As distribuições dos pacientes de acordo com os resultados da análise de qualidade de vida nos domínios físico, psicológico, aspectos sociais e meio ambiente estão apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14. Distribuições dos pacientes com câncer de acordo com os escores obtidos nos domínios físico, psicológico, social e meio ambiente em diferentes períodos do estudo

Domínios	Período Avaliado	n	Mínimo-Máximo	Média \pm DP	Valor de P
Domínio Físico	Visita 1	20	28,6 – 85,7	57,7 \pm 16,6	0,364
	Visita 2	20	28,6 – 92,9	62,3 \pm 20,5	
	Visita 3	20	10,7 – 82,1	60,5 \pm 22,5	
Domínio Psicológico	Visita 1	20	16,7 – 87,5	61,7 \pm 15,8	0,240
	Visita 2	20	45,8- 95,8	68,1 \pm 14,0	
	Visita 3	20	12,5 – 91,7	66,0 \pm 22,5	
Domínio Sociais	Visita 1	20	0,0 – 83,3	67,1 \pm 19,9	0,676
	Visita 2	20	41,7 – 91,7	66,7 \pm 15,5	
	Visita 3	20	33,3 – 91,7	69,2 \pm 14,8	
Meio Ambiente	Visita 1	20	40,6 – 78,1	60,3 \pm 10,3	0,485
	Visita 2	20	46,9 – 81,2	63,9 \pm 10,2	
	Visita 3	20	40,6 – 81,2	61,9 \pm 12,6	

5.3 Qualidade de vida em tratamentos distintos

Tabela 15. Distribuições dos pacientes com câncer que receberam placebo ou TK3 de acordo com os escores obtidos nas questões 1 e 2 do questionário WHOQOL-bref para avaliação da qualidade de vida em saúde em geral em diferentes períodos do estudo

Questão	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Q1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Visita 1	11	6,2-25,0	14,8 ± 5,6	9	12,5-18,8	15,3 ± 3,3	0,836
	Visita 2	11	0,0-25,0	14,8 ± 7,0	9	6,2-18,8	15,3 ± 4,5	0,775
	Visita 3	11	0,0-18,8	11,9 ± 6,5	9	0,0-25,0	15,3 ± 7,7	0,228
	Valor de <i>P</i>		0,841			0,527		
Q2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	Visita 1	11	0,0-18,8	13,1 ± 5,9	9	6,2-25,0	17,4 ± 6,8	0,099
	Visita 2	11	6,2-25,0	15,3 ± 5,8	9	6,2-18,8	13,9 ± 5,2	0,560
	Visita 3	11	0,0-25,0	14,2 ± 7,4	9	0,0-25,0	15,3 ± 7,7	0,683
	Valor de <i>P</i>		0,497			0,805		

Tabela 16. Distribuições dos pacientes com câncer que receberam placebo ou TK3 de acordo com os escores obtidos nos domínios físico, psicológico, social e meio ambiente em diferentes períodos do estudo

Domínios	Período avaliado	n	Tratamento				Valor de <i>P</i>	
			Placebo		TK3			
			Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Domínio Físico	Visita 1	11	28,6-82,1	55,5 ± 18,1	9	42,9-85,7	60,3 ± 15,2	0,542
	Visita 2	11	32,1-92,9	61,7 ± 22,8	9	28,6-82,1	63,1 ± 18,6	0,960
	Visita 3	11	10,7-82,1	58,4 ± 25,5	9	14,3-82,1	63,1 ± 22,2	0,645
	Valor de <i>P</i>		0,406			0,370		
Domínio Psicológico	Visita 1	11	16,7-87,5	57,6 ± 19,6	9	50,0-75,0	66,7 ± 8,1	0,250
	Visita 2	11	45,8-95,8	66,7 ± 16,1	9	50,0-87,5	70,0 ± 11,6	0,516
	Visita 3	11	12,5-91,7	64,4 ± 24,5	9	25,0-87,5	68,1 ± 21,0	0,729
	Valor de <i>P</i>		0,314			0,255		
Aspectos Sociais	Visita 1	11	0,0-83,3	62,1 ± 24,8	9	50,0-83,3	73,1 ± 10,0	0,297
	Visita 2	11	41,7-91,7	62,9 ± 17,2	9	50,0-91,7	71,3 ± 12,6	0,247
	Visita 3	11	33,3-83,3	67,4 ± 16,6	9	50,0-91,7	71,3 ± 14,5	0,754
	Valor de <i>P</i>		0,499			0,726		
Meio Ambiente	Visita 1	11	40,6-78,1	58,5 ± 12,3	9	53,1-71,9	62,5 ± 7,3	0,354
	Visita 2	11	46,9-78,1	62,8 ± 10,3	9	50,0-81,2	65,3 ± 10,4	0,591
	Visita 3	11	40,6-81,2	59,1 ± 12,9	9	43,7-78,1	65,3 ± 12,0	0,220
	Valor de <i>P</i>		0,563			0,310		

5.4 Qualidade de vida com câncer de mama

Tabela 17. Distribuições dos pacientes com câncer de mama em relação com as questões 1 e 2 de acordo com tratamento placebo ou TK3

Questão	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Q1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Visita 1	3	18,8-25,0	20,8 ± 3,6	2	18,8-18,8	18,8 ± 0,0	0,414
	Visita 2	3	18,8-25,0	22,9 ± 3,6	2	18,8-18,8	18,8 ± 0,0	0,182
	Visita 3	3	18,8-18,8	18,8 ± 0,0	2	18,8-18,8	18,8 ± 0,0	NA
	Valor de <i>P</i>		0,809			não avaliável		
Q2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	Visita 1	3	12,5-25,0	16,7 ± 3,6	2	6,2-18,8	12,5 ± 8,8	0,518
	Visita 2	3	18,8-25,0	20,8 ± 3,6	2	18,8-18,8	18,8 ± 0,0	0,414
	Visita 3	3	18,8-25,0	20,8 ± 3,6	2	18,8-25,0	21,9 ± 4,4	0,739
	Valor de <i>P</i>		0,310			0,226		

Tabela 18. Distribuições dos pacientes com câncer de mama em relação aos domínios de acordo com o tratamento placebo ou TK3

Domínios	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Domínio Físico	Visita 1	3	28,6-82,1	63,1 ± 30,0	2	46,4-60,7	53,6 ± 10,1	0,564
	Visita 2	3	60,7-92,9	79,8 ± 16,9	2	71,4-78,6	75,0 ± 5,0	0,564
	Visita 3	3	75,0-82,1	79,8 ± 4,1	2	78,6-82,1	80,4 ± 2,5	>0,999
	Valor de <i>P</i>		0,337			0,109		
Domínio Psicológico	Visita 1	3	45,8-87,5	70,8 ± 22,0	2	62,5-75,0	68,8 ± 8,8	0,564
	Visita 2	3	75,0-95,8	84,7 ± 10,5	2	79,2-87,5	83,3 ± 5,9	>0,999
	Visita 3	3	79,2-91,7	83,3 ± 7,2	2	66,7-79,2	72,9 ± 8,8	0,197
	Valor de <i>P</i>		0,337			0,293		
Aspectos Sociais	Visita 1	3	75,0-83,3	77,8 ± 4,8	2	75,0-83,3	79,2 ± 5,9	0,739
	Visita 2	3	75,0-91,7	80,6 ± 9,6	2	83,3-91,7	87,5 ± 5,9	0,361
	Visita 3	3	75,0-83,3	80,6 ± 4,8	2	75,0-75,0	75,0 ± 0,0	0,182
	Valor de <i>P</i>		0,395			0,700		
Meio Ambiente	Visita 1	3	53,1-78,1	64,6 ± 12,6	2	53,1-71,9	62,5 ± 13,2	0,767
	Visita 2	3	62,5-78,1	70,8 ± 7,9	2	65,6-81,2	73,4 ± 11,0	0,564
	Visita 3	3	68,8-71,9	69,8 ± 1,8	2	71,9-71,9	71,9 ± 0,0	0,182
	Valor de <i>P</i>		0,354			0,286		

5.5 Avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Tabela 19. Distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em relação às questões 1 e 2 de acordo com tratamento placebo ou TK3

Questão	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Q1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Visita 1	4	6,2-12,5	10,9 ± 3,1	3	12,5-12,5	12,5 ± 0,0	0,387
	Visita 2	4	12,5-12,5	22,9 ± 3,6	3	12,5-18,8	16,7 ± 3,6	0,74
	Visita 3	4	6,2-12,5	18,8 ± 0,0	3	6,2-18,8	12,5 ± 6,2	0,237
	Valor de <i>P</i>		0,935			0,515		
Q2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	Visita 1	4	0,0-12,5	9,4 ± 6,2	3	6,2-25,0	16,7 ± 9,5	0,271
	Visita 2	4	6,2-18,8	12,5 ± 5,1	3	12,5-18,8	16,7 ± 3,6	0,252
	Visita 3	4	6,2-12,5	9,4 ± 3,6	3	6,2-18,8	14,6 ± 7,2	0,262
	Valor de <i>P</i>		0,682			0,681		

Tabela 20. Distribuições dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em relação aos domínios de acordo com o tratamento placebo ou TK3

Domínios	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Domínio Físico	Visita 1	4	32,1-57,1	48,2 ± 11,1	3	42,9-67,9	57,1 ± 12,9	0,289
	Visita 2	4	32,1-78,6	47,3 ± 21,9	3	64,3-75,0	69,0 ± 5,4	0,284
	Visita 3	4	25,0-78,6	45,5 ± 23,2	3	50,0-82,1	65,5 ± 16,1	0,157
	Valor de <i>P</i>		0,684			0,299		
Domínio Psicológico	Visita 1	4	16,7-54,2	42,7 ± 17,5	3	50,0-70,8	63,9 ± 12,0	0,138
	Visita 2	4	50,0-62,5	54,2 ± 5,9	3	66,7-79,2	73,6 ± 6,4	0,032
	Visita 3	4	12,5-79,2	46,9 ± 28,5	3	41,7-83,3	65,3 ± 21,4	0,289
	Valor de <i>P</i>		0,395			0,371		
Aspectos Sociais	Visita 1	4	0,0-75,0	41,7 ± 32,6	3	75,0-75,0	75,0 ± 0,0	0,079
	Visita 2	4	50,0-83,3	58,3 ± 16,7	3	66,7-75,0	72,2 ± 4,8	0,266
	Visita 3	4	58,3-83,3	64,6 ± 12,5	3	58,3-91,7	69,4 ± 19,2	0,659
	Valor de <i>P</i>		0,217			0,809		
Meio Ambiente	Visita 1	4	40,6-71,9	52,3 ± 15,0	3	56,2-65,6	62,5 ± 5,4	0,284
	Visita 2	4	46,9-71,9	55,5 ± 11,8	3	59,4-71,9	66,7 ± 6,5	0,207
	Visita 3	4	43,8-53,1	49,2 ± 3,9	3	46,9-71,9	63,5 ± 14,0	0,280
	Valor de <i>P</i>		0,488			0,277		

5.6 Avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de colorretal

Tabela 21. Distribuições dos pacientes com câncer colorretal em relação às questões 1 e 2 de acordo com tratamento placebo ou TK3

Questão	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Q1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Visita 1	4	6,2-18,8	14,1 ± 6,0	4	12,5-18,8	15,6 ± 3,6	0,752
	Visita 2	4	0,0-18,8	10,9 ± 7,9	4	6,2-18,8	12,5 ± 5,1	0,877
	Visita 3	4	0,0-18,8	10,9 ± 7,9	4	0,0-25,0	15,6 ± 10,8	0,294
	Valor de <i>P</i>		0,715			0,437		
Q2. Quanto você está satisfeito(a) com a sua saúde?	Visita 1	4	6,2-18,8	14,1 ± 6,0	4	18,8-25,0	20,3 ± 3,1	0,098
	Visita 2	4	6,2-18,8	14,1 ± 6,0	4	6,2-12,5	9,4 ± 3,6	0,222
	Visita 3	4	0,0-18,8	14,1 ± 9,4	4	0,0-18,8	12,5 ± 8,8	0,617
	Valor de <i>P</i>		0,510			0,914		

Tabela 22. Distribuições dos pacientes com câncer colorretal em relação aos domínios de acordo com o tratamento placebo ou TK3

Domínios	Período avaliado	Tratamento						Valor de <i>P</i>
		Placebo			TK3			
		n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	n	Mínimo-Máximo	Média ± DP	
Domínio Físico	Visita 1	4	35,7-71,4	57,1 ± 15,4	3	42,9-85,7	66,1 ± 19,7	0,468
	Visita 2	4	32,1-82,1	62,5 ± 21,3	3	28,6-82,1	52,7 ± 25,0	0,465
	Visita 3	4	10,7-78,6	55,4 ± 30,4	3	14,3-82,1	52,7 ± 28,2	0,771
	Valor de <i>P</i>		0,423			0,712		
Domínio Psicológico	Visita 1	4	45,8-75,0	62,5 ± 13,3	3	62,5-75,0	67,7 ± 6,2	0,655
	Visita 2	4	45,8-79,2	65,6 ± 15,0	3	50,0-66,7	60,4 ± 8,0	0,561
	Visita 3	4	41,7-87,5	67,7 ± 19,4	3	25,0-87,5	67,7 ± 28,7	0,661
	Valor de <i>P</i>		0,354			0,305		
Aspectos Sociais	Visita 1	4	58,3-75,0	70,8 ± 8,3	3	50,0-83,3	68,8 ± 14,2	0,878
	Visita 2	4	41,7-66,7	54,2 ± 14,4	3	50,0-75,0	62,5 ± 10,8	0,372
	Visita 3	4	33,3-75,0	60,4 ± 19,7	3	50,0-91,7	70,8 ± 17,3	0,554
	Valor de <i>P</i>		0,782			0,486		
Meio Ambiente	Visita 1	4	53,1-75,0	60,2 ± 10,3	3	53,1-71,9	62,5 ± 8,1	0,655
	Visita 2	4	59,4-71,9	64,1 ± 6,0	3	50,0-71,9	60,2 ± 11,8	0,659
	Visita 3	4	40,6-81,2	60,9 ± 17,0	3	43,8-78,1	63,3 ± 14,5	0,773
	Valor de <i>P</i>		0,412			0,471		

DISCUSSÃO

Os tumores de mama, cabeça e pescoço e cólon são freqüentes no Brasil e em outros países, de forma geral.

Contingentes consideráveis desses pacientes recebem tratamento com quimioterapia com intuito adjuvante ou paliativo

Os quimioterápicos apresentam, além dos efeitos antitumorais, efeitos indesejáveis. A doxorubicina no câncer de mama, a cisplatina no câncer de cabeça e pescoço e 5-FU no câncer de cólon apresentam efeitos colaterais importantes (Rasheed, Rubin, 2008; Reed, 2008; Saif, Chu, 2008). Estes efeitos colaterais podem reduzir a qualidade de vida dos portadores da doença, bem como adesão ao tratamento.

Suplementos nutricionais como o selênio (Sieja, Talerczyk, 2004) foram administrados a pacientes com câncer para reduzir efeitos colaterais ou melhorar a qualidade de vida. Entretanto são controversos seus efeitos benéficos nestes pacientes.

Frente ao exposto administramos neste estudo triptofano associado à timina a pacientes com câncer de mama, cabeça e pescoço e de cólon.

Observamos inicialmente que os efeitos colaterais mais comuns em pacientes com câncer de mama foram mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, eritrodisestesia, leucopenia, anemia e astenia, com câncer de cabeça e pescoço foram diarreia e astenia e com câncer de cólon foram mucosite, diarreia, náuseas, leucopenia, anemia e astenia.

Em estudos duplo-cegos comparando o triptofano (3 a 9g/dia) com imipramina, não se demonstrou diferença significativa entre as duas substâncias. Similarmente, no mais longo estudo comparativo (12 semanas) que utilizou amitriptilina, como substância de comparação com o triptofano, não foi encontrada diferença significativa (Kline, Shah, 1973, Lindberg *et al.*, 1979).

Em quatro estudos o triptofano não se mostrou superior ao placebo (Murphy *et al.*, 1998). Esses estudos apresentavam um pequeno número de pacientes (entre 8

e 12 pacientes). O triptofano só foi mais eficaz que o placebo no estudo de seguimento mais prolongado (12 semanas). Este último estudo comparou o triptofano com amitriptilina e com placebo. O estudo tem um poder estatístico maior que os demais. Uma outra diferença importante entre os estudos é a gravidade do quadro dos pacientes. Aqueles nos quais o triptofano não foi mais eficaz de que o placebo foram realizados em pacientes internados, mais graves, enquanto o estudo que mostrou maior eficácia do triptofano foi realizado em pacientes ambulatoriais, menos graves. Portanto, a inferência de que o triptofano pode ser efetivo em depressões leves e moderadas permanece como um tópico a ser investigado.

O triptofano está associado a poucos efeitos adversos, sendo a náusea o mais comum (Sourkes, 1991). Vertigens, sonolência, boca seca, cefaléia e diminuição do apetite são efeitos colaterais menos comuns (Lam *et al.*, 1996).

Alguns trabalhos revelaram o aparecimento de desinibição sexual com o uso concomitante de triptofano e neurolépticos ou IMAO (Morgan, 1977, Young, 1986). Outro efeito adverso que foi relatado e associado com o uso de triptofano, foi a síndrome de eosinofilia-miálgica (EMS), o que levou à retirada comercial do triptofano de diversos países (Belongia *et al.*, 1990; Crofford *et al.*, 1990; Wilkins, Wigle, 1990; Kamb *et al.*, 1992). Isso ocorreu, apenas, com o triptofano comercializado por um único fabricante (Varga *et al.*, 1992), sendo que não se teve nenhum relato de EMS associado com outra marca de triptofano, usada no Canadá (Young, 1996), levando a crer que o triptofano será reintroduzido no mercado psicofarmacológico, como já aconteceu na Inglaterra e Estados Unidos (Young, 1996). Também é aprovado na maioria dos países da América do Sul.

Em experimentos animais, o uso de triptofano em grandes doses (1,6g/kg) em ratos ocasionou sintomas de toxicidade, inclusive levando à morte, provavelmente por acúmulo de produtos de seu metabolismo. Todavia, nos sobreviventes, a intoxicação não

deixou seqüelas, tanto no plano macroscópico quanto no microscópico (Gullino *et al.*, 1956; Young, 1986). Outro efeito relatado, em doses elevadas, é o aumento do nível de ácido xanturênico, que possui ação diabetogênica, em animais (Wolf, 1974; Ikeda, Kotake, 1984; Young, 1986).

Em caso de superdosagens de triptofano os sintomas são referentes à crise serotoninérgica, com sintomas: agitação, confusão mental, diarreia, febre, reflexos aumentados, diminuição na coordenação, insônia, falando ou agindo com excitação, tremores, espasmos e vômitos.

Há estudos que mostraram que produtos do metabolismo do triptofano podem promover a ação de certos carcinógenos (Dunning *et al.*, 1950; Young, 1986), sendo encontrada uma relação positiva entre os níveis de metabólitos do triptofano na urina e o câncer de bexiga (Yoshida *et al.*, 1971, Young, 1986). Por outro lado, estudos recentes demonstram que o triptofano mantém capacidade de multiplicação e de participar da diferenciação de linfócitos T, sendo importante para conter o avanço tumoral. Outro efeito sugerido, em estudos em animais, é que a foto-oxidação do triptofano e de certos metabólitos pode estar envolvida na formação de catarata, particularmente se houver exposição à luz ultravioleta, o que indicaria uma monitorização de controle (Zigman *et al.*, 1984; Young, 1986).

Em função da toxicidade da terapia antineoplásica, o tratamento do paciente envolve a consideração das complicações tanto da doença como do próprio tratamento quimioterápico, incluindo seus complexos problemas psicossociais. Em curto prazo, durante o curso de uma terapia curativa, o estado funcional do paciente pode deteriorar. A toxicidade dos quimioterápicos é um dos fatores limitantes para o sucesso do tratamento de pacientes com câncer, inclusive reduzindo a adesão do paciente ao tratamento, ou mesmo levando à interrupção do tratamento.

A pesquisa com substâncias que possam dar um suporte ao tratamento quimioterápico é de fundamental importância. Em muitos casos a terapia de apoio é um importante determinante da qualidade de vida e até da adesão ao tratamento.

Outros fatores a serem considerados, são os estudos pré-clínicos, nos quais o “TK3” não demonstrou toxicidade e causou efeitos protetores da mucosa gástrica havendo, portanto, indícios de sua potencialidade como adjuvante na quimioterapia do câncer.

Com relação à tolerabilidade do composto TK3, em estudo realizado recentemente de fase I, foi administrada dose única de 1050 mg de cada um dos componentes do TK3 (triptofano e timina), por via oral, em humanos sadios, tanto do sexo masculino, como do sexo feminino. Não houve relatos de eventos adversos que pudessem ser relacionados com o uso do suplemento. Entretanto, segundo a literatura, o triptofano possui poucos efeitos adversos sendo, provavelmente, o mais comum deles, a náusea. Outros efeitos colaterais ocorrem com menor frequência são: a vertigem, a sonolência, a boca seca, a cefaléia e a diminuição do apetite (Lam *et al.*, 1996).

Em vários trabalhos em que foi usado triptofano (Murphy *et al.*, 1974), ou em que os efeitos adversos do uso de triptofano foram comparados com placebo (Thomson *et al.*, 1982, Young, 1986), não se mencionaram efeitos adversos ou estes não foram significativamente diferentes dos efeitos adversos apresentados no grupo placebo.

Neste estudo investigaram-se, de maneira randomizada, dois grupos de pacientes, os que receberam a combinação de triptofano e timina (TK3) e os que receberam placebo.

A hipótese investigativa surgiu a partir de dados da literatura sobre os potenciais efeitos benéficos do triptofano, como agente único, nos pacientes com depressão. A

timina, por sua vez, parece ser útil na diminuição dos efeitos tóxicos relacionados aos tratamentos quimioterápicos.

Desde que depressão e citotoxicidade são fenômenos comuns nos pacientes que realizam quimioterapia e, em função de relatos anedóticos de pacientes que utilizaram esta combinação como tratamento alternativo, surgiu então, a idéia de investigar em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, sua real eficácia.

Os trabalhos preliminares em células mostraram que o TK3 não inibia o crescimento de células normais (fibroblastos). Em ratos Wistar estudados em laboratório também não foram observadas mudanças significativas, no comportamento, consumo alimentar, peso, reação sensorial a estímulos, atividade motora e valores laboratoriais hematológicos e de bioquímica após administração do TK3 por via oral e intraperitoneal (toxicidade aguda). Esses resultados também foram os mesmos quando se considerou a toxicidade subcrônica, neste caso doses orais do TK3 foram administradas por um período de 90 dias.

Notou-se, também, que os órgãos e tecidos dos ratos estudados tratados com TK3 tinham aparência histológica normal.

Finalmente, realizou-se um estudo de fase I, com 20 voluntários sadios, que mostrou que a cinética do triptofano isoladamente administrado é similar à cinética do triptofano quando associado à timina.

Juntos, estes resultados, deram a base inicial para o início do protocolo clínico que é apresentado nesta tese, considerando que, nas doses estudadas não houve efeitos tóxicos limitantes para sua administração, em pacientes com câncer.

No Brasil, poucos estudos analisam a qualidade de vida em pacientes com câncer. Na literatura internacional, estudos utilizando o questionário de qualidade de vida WHOQOL-bref também são escassos (Fleck *et al.*, 1999).

A qualidade de vida é um aspecto importante na caracterização do estado de saúde e se nota uma preocupação crescente na literatura internacional, apesar de algumas questões conceituais ainda não se encontrarem resolvidas (Fleck *et al.*, 1999).

A avaliação da qualidade de vida gera a oportunidade do indivíduo expressar seus sentimentos, criando um relacionamento mais pessoal com o profissional da saúde possibilitando a abordagem de aspectos que não seriam avaliados em consultas rotineiras. Dessa maneira, sugere-se que o questionário de qualidade de vida faça parte das avaliações em Oncologia para o aprimoramento do conhecimento nesta área de importância crescente.

O estado nutricional tem grande importância em pacientes com câncer e tem sido estudado desde que Shields Warren propôs que a má nutrição era a principal causa de morte por câncer. A desnutrição protéico-calórica acarreta diminuição da qualidade de vida, da sobrevida e da tolerância ao tratamento. A síndrome de caquexia neoplásica caracteriza-se por anorexia, disfunção imune, diminuição da massa muscular e uma variedade de alterações, resultante, primeiramente de alterações na ingestão e má absorção de nutrientes, e posteriormente, de alterações metabólicas que diferem das observadas no jejum prolongado e afetam, praticamente, todas as vias metabólicas.

Além destes aspectos relacionados à nutrição, deve-se considerar que um dos tratamentos do câncer é a quimioterapia e que estes fármacos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais, podendo levar ao aparecimento de efeitos tóxicos. Sendo assim, um fator limitante da quimioterapia antineoplásica é a toxicidade dos medicamentos em tecidos saudáveis, especialmente os que apresentam rápida taxa de proliferação, como medula óssea, epitélio gastrointestinal, folículos pilosos da pele e epitélio germinativo. Os efeitos adversos mais frequentes incluem mielossupressão, náusea, vômito, diarreia, alopecia e diminuição da fertilidade (DeVita, Chu, 2008).

Já existem recursos terapêuticos para abrandar a toxicidade aguda dos medicamentos anticâncer.

Em muitos aspectos, o sucesso deste tratamento (quimioterápicos e/ou radioterápico) fica na dependência do êxito do tratamento de apoio. A incapacidade de controlar os sintomas, tanto do câncer como do seu tratamento, pode levar o paciente a abandonar a terapia curativa, ou mesmo, ser considerado sem condições para a continuidade do tratamento quimioterápico pelo oncologista. Assim, pode-se concluir que o tratamento de apoio é um dos principais determinantes da qualidade de vida nestes pacientes. Portanto, considerando que pode existir uma diferença individual em respostas aos diferentes tratamentos, o tratamento de apoio pode favorecer uma maior ou menor adesão às modalidades de tratamento.

Além de medicamentos antiinflamatórios (hormonais ou não hormonais), antieméticos, analgésicos (opióides ou não) e outros medicamentos utilizados para a redução dos efeitos colaterais provocados pelos quimioterápicos, os nutrientes desempenham funções importantes, porém por mecanismos não totalmente conhecidos, em muitos aspectos da evolução e tratamento do câncer.

Considera-se que existam cerca de 100 componentes alimentares que possam exercer proteção contra várias doenças, como por exemplo: antioxidantes, bioflavonóides, betacaroteno, licopeno, cumarinas, indóis, fibras, ácidos graxos ômega-3, isoflavonas, quinonas, triptofano, vitaminas, minerais etc. (Lamson e Brignall 2001a e b; Guimaraes *et al.*, 2002; May *et al.*, 2002). Alguns estudos demonstraram que aminoácidos como a glutamina e a arginina aparentam ter um efeito sobre a mucosa intestinal (melhorando a função da barreira intestinal e aumentando a capacidade absorptiva), e sobre a função imunoestimulativa (melhorando os parâmetros de função linfocítica, incluindo aumento de linfócitos-T helper e aumento da atividade das células killer), respectivamente.

Também se sabe que a deficiência de ácidos nucléicos altera a imunidade celular como visto pela atividade das células *natural killer*, resposta a mitógenos pelas células T e a liberação de citocinas por macrófagos. A administração exógena de polinucleotídeos melhora essas atividades, entretanto, os estudos ainda são escassos para comprovar estes achados, em tipos diferentes de tumores.

Pelos estudos pré-clínicos de eficácia com o TK3, demonstrando uma ação protetora da mucosa gástrica pode-se deduzir que este suplemento pode reduzir a toxicidade provocada pelos quimioterápicos (cisplatina, doxorrubicina e fluorouracil) neste sistema, de forma semelhante a outros aminoácidos.

A análise da toxicidade geral neste estudo mostra que, embora o número de pacientes avaliados seja pequeno (n=20) pôde-se observar uma tendência geral de haver menos toxicidade no grupo que usou TK3, quando foram comparados, ao grupo de controle. A mesma tendência geral foi observada quando se compararam os grupos por tumor (mama, cabeça e pescoço e cólon).

A análise do KPS mostra que foram incluídos pacientes com KPS elevado no estudo (mínimo 80) o que, talvez, tenha dificultado a análise de eficácia do TK3, pois os pacientes já se encontravam em bom estado geral.

Quando se compararam todos os pacientes considerando os dois tratamentos nos tempos V1, V2 e V3 não se encontrou diferença estatística significativa.

Esse mesmo achado se repete quando foi observada a variação do KPS comparando os grupos por tumor (mama, cabeça e pescoço e cólon).

Por último, analisou-se a qualidade de vida dos pacientes por meio do instrumento conhecido como WHOQOL-bref. Quando se avaliou a qualidade de vida de todos os pacientes nos tempos V0, V1 e V2 não se encontrou diferença estatística significativa.

Nos pacientes com câncer de mama não houve diferença estatística significativa, também.

Já, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, notou-se que no tempo V2 a qualidade de vida dos pacientes do grupo que recebeu TK3, considerando o domínio psicológico, foi maior do que a qualidade de vida dos que receberam placebo. Formulou-se uma hipótese para esta ocorrência. Pode estar relacionada ao fato de que os pacientes com este tumor compareciam mais vezes ao serviço de quimioterapia, pois as aplicações se realizavam em cinco dias consecutivos a cada 21 dias, ou seja, provavelmente eram pacientes mais motivados pela equipe a aderirem ao estudo e tomarem a medicação, corretamente.

Sabe-se que o triptofano é usado no tratamento da depressão e este efeito talvez explique a melhora na qualidade de vida nesses pacientes.

Nos pacientes com câncer colorretal também não houve diferença estatística significativa em relação à qualidade de vida.

Notou-se que a maioria dos pacientes com câncer colorretal usava capecitabina (pró-droga do 5-FU), com posologia também via oral o que, nesta avaliação, pode ter prejudicado a adesão ao estudo, pois a rotina dos pacientes já se encontrava “saturada” de medicamentos por via oral.

Devemos considerar também que o número de pacientes analisados no estudo, a dose do medicamento e o tempo de administração do mesmo podem não ter tido impacto suficiente para que fossem encontradas alterações significativas na redução das toxicidades, melhora do estado geral e da qualidade de vida dos pacientes estudados.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o TK3 não altera o padrão de toxicidade (mucosite, diarreia, náuseas, vômitos, constipação, alopecia, dermatite, eritrodisestesia, leucopenia, anemia e fadiga) dos quimioterápicos doxorrubicina, cisplatina e 5-fluorouracil utilizados no tratamento de pacientes com câncer de mama, de cabeça e pescoço e colorretal.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o TK3 não altera a condição clínica, medida pelo índice de Karnofsky, de pacientes com câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço e câncer colorretal.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o TK3 não altera expressivamente a qualidade de vida de pacientes com câncer de mama e câncer colorretal, mas que melhora a qualidade de vida, no domínio psicológico, de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acuña-Castroviejo D, Martín M, Macías M, et al. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *J Pineal Res* 2001; 30:65-74.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Biologia molecular da célula*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. Replicação do DNA, reparo e recombinação; p.267-8.

Arellano M, Waller KE. Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and other cytokines: as adjuncts to cancer immunotherapy, stem cell transplantation, and vaccines. *Curr Hematol Rep* 2004; 3:424-31.

Ashcroft GW, Eccleston D, Crawford TB. 5-hydroxyindole metabolism in rat brain. A study of intermediate metabolism using the technique of tryptophan loading. I. Methods. *J Neurochem* 1965;12:483-92.

Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Gastric toxicity and mucosal ulceration induced by oxygen-derived reactive species: protection by melatonin. *Curr Mol Med* 2001; 1:501-13.

Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med* 1990; 323:357-65.

Bloxam DL, Warren WH, White PJ. Involvement of the liver in the regulation of tryptophan availability. Possible role in the responses of liver and brain to starvation. *Life Sci* 1974; 15:1443-55.

Brentani RR, Chammas R, Coelho FRG. Mecanismos de invasão e metástases. In: Brentani MN, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP, (eds). *Bases da oncologia*. São Paulo: Livraria e Editora Marina; 1998. p.91-8.

Cairns J. The origin of human cancers. *Nature* 1981; 289:353-7.

Calabresi P, Chabner BA. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Gilman AG, Goodman LS, (eds). The pharmacological bases of therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.1225-32.

Camaro C, Danse PW, Bosker HA. Acute chest pain in a patient treated with capecitabine. *Neth Heart J* 2009; 17:288-91.

Cleare AJ, Bond AJ. The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 118:72-81.

Crofford LJ, Rader JI, Dalakas MC, et al. L-tryptophan implicated in human eosinophilia-myalgia syndrome causes fasciitis and perimyositis in the Lewis rat. *J Clin Invest* 1990; 86:1757-63.

Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shocks, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2001; 426:1-10.

DeVita VT Jr, Chu E. Principles of medical oncology. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg AS, (eds). DeVita, Hellman, Rosenberg's cancer principles e practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.337-42.

Dopfel RP, Schulmeister K, Schernhammer ES. Nutritional and lifestyle correlates of the cancer-protective hormone melatonin. *Cancer Detect Prev* 2007; 31:140-8.

Dunning WF, Curtis MR, Maun ME. The effect of added dietary tryptophane on the occurrence of 2-acetylaminofluorene-induced liver and bladder cancer in rats. *Cancer Res* 1950; 10:454-9.

Eichelman B, Thoa NB, Bugbee NM, Ng KY. Brain amine and adrenal enzyme levels in aggressive, bulbectomized rats. *Physiol Behav* 1972; 9:483-5.

Fleck MP, Louzada S, Xavier M, et al. Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100). *Rev Saúde Pública* 1999; 33:198-205.

Finnocchiaro LME, Glikin GG. Intracellular melatonin distribution in cultured cell lines. *J Pineal Res* 1998; 24:22-34.

García-Estévez L, Tusquets I, Álvarez I, et al. Supportive care for patients with early breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2010; 12:32-42.

Green AR, Aronson JK, Curzon G, Woods HF. Metabolism of an oral tryptophan load. I: Effects of dose and pretreatment with tryptophan. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:603-10.

Gullino P, Winitz M, Birnbaum SM, Cornfield J, Otey MC, Greenstein JP. Studies on the metabolism of amino acids and related compounds in vivo. I. Toxicity of essential amino acids, individually and in mixtures, and the protective effect of L-arginine. *Arch Biochem Biophys* 1956; 64:319-32.

Guimarães GC, Oliveira T, Aibara EH, Lopes A, Montagnini AL. Nutrição e câncer. *Acta Oncol Bras* 2002; 22:227-32.

Hajak G, Huether G, Poeggeler B, Ruther E. The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24:17-20.

Hartmann E, Greenwald D. Tryptophan and human sleep: an analysis of 43 studies. In: Schollossberger HG, Kohen W, Linzen B, Steinhart H, (eds). *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin: Walter and Gruyter; 1984. p.297-304.

Hong YS, Kim TW. Chemotherapy for colorectal cancer [abstract] *Korean J Gastroenterol* 2009; 54:355-63.

Ikeda S, Kotake Y. Urinary excretion of xanthurenic acid and zinc in diabetes: 1) Separation of xanthurenic acid-Zn²⁺ complex by ion-exchange chromatography. *Acta Vitaminol Enzymol* 1984; 6:23-8.

Kamb ML, Murphy JJ, Jones JL, et al. Eosinophilia-myalgia syndrome in L-tryptophan-exposed patients. *JAMA* 1992; 267:77-82.

Kapczinski F, Busnello JV, Abreu MR, Carrão AD. Aspectos da fisiologia do triptofano. *Rev Psiquiatr Clín* 1998; 25:158-65.

Karbownick M, Dun-Xian T, Reiter RJ. Melatonin reduces the oxidation of nuclear DNA and membrane lipids induced by the carcinogen delta-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000; 88:7-11.

Karbownick M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33:735-53.

Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:1239-49.

Kline NS, Shah BK. Comparable therapeutic efficacy of tryptophan and imipramine: average therapeutic ratings versus "true" equivalence. An important difference. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15:484-7.

Koenig AM, Thase ME. First-line pharmacotherapies for depression - what is the best choice? *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119:478-86.

Lam RW, Zis AP, Grewal A, et al. Effects of rapid tryptophan. In: Martindale W, Parfitt K, (eds). *Martindale: the extra pharmacopoeia*. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996.

Lamson DW, Brignall MS. Natural agents in the prevention of cancer, Part I: Human chemoprevention trials. *Altern Med Rev* 2001a; 6:7-19.

Lamson DW, Brignall MS. Natural agents in the prevention of cancer, Part Two: Preclinical data and chemoprevention for common cancers. *Altern Med Rev* 2001b, 6:167-87.

Lau F, Cloutier-Fisher D, Kuziemy C, et al. A systematic review of prognostic tools for estimating survival time in palliative care. *J Palliat Care* 2007 Summer; 23:93-112.

Lerner AB, Case JD. Melatonin. *Fed Proc* 1960; 19:590-2.

Lindberg D, Ahlfors UG, Dencker SJ, et al. Symptom reduction in depression after treatment with L-tryptophan or imipramine. Item analysis of Hamilton rating scale for depression. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 60:287-94.

Markus CR, Firk C, Gerhardt C, Kloek J, Smolders GF. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201:107-14.

May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Houribane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; 183:471-9.

Menendez-Peleaz A, Poeggeler B, Reiter RJ, Barlow-Walden L, Pablos MI, Tan DX. Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues: Immunocytochemical and radioimmunoassay evidence. *J Cell Biochem* 1993a; 53:373-82.

Menendez-Peleaz A, Reiter RJ: Distribution of melatonin in mammalian tissues: The relative importance of cytosolic versus nuclear localization. *J Pineal Res* 1993b; 15:59-69.

Milano G, Chamorey AL. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil with consideration of chronopharmacokinetics. *Chronobiol Int* 2002; 19:177-89.

Monteiro KM. Avaliação toxicológica e farmacológica do complemento nutricional "TK3" [Dissertação] Campinas (SP) Universidade Estadual de Campinas; 2006.

Morand C, Young SN, Ervin FR. Clinical response of aggressive schizophrenics to oral tryptophan. *Biol Psychiatry* 1983; 18:575-8.

Morgan R. Tryptophan overdosage. *Br J Psychiatry* 1977; 131:548-9.

Murphy DL, Baker M, Goodwin FK, Miller H, Kotin J, Bunney WE Jr. L-tryptophan in affective disorders: indoleamine changes and differential clinical effects. *Psychopharmacologia* 1974; 34:11-20.

Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-Based Chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:258-61.

Oldendorf WH, Szabo J. Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers. *Am J Physiol* 1976; 230:94-8.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55:74-108.

Poloni M, Nappi G, Arrigo A, Savoldi F. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level in migrainous patients during spontaneous attacks, during headache-free periods and following treatment with L-tryptophan. *Experientia* 1974; 30:640-1.

Rasheed ZA, Rubin EH. Topoisomerase-interacting agents. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg AS, (eds). *DeVita, Hellman, Rosenberg's cancer principles e practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.437-47.

Reed E. Cisplatin and its analogs. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg AS, (eds). *DeVita, Hellman, Rosenberg's cancer principles e practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.419-26.

Reiter RJ, Guerrero JM, Garcia JJ, Acuña-Castroviejo D. Reactive oxygen intermediaries, molecular damage and aging: Relation to melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854:410-24.

Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: a review. *J Biomed Sci* 2000; 7:444-58.

Ribatti D. The contribution of Gianni Bonadonna to the history of chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60:309-12.

Saad ED, Hoff PM, Carnelos RT, et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48:63-96.

Saif MW, Chu E. Antimetabolites. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg AS, (eds). DeVita, Hellman, Rosenberg's cancer principles e practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.427-37.

Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1543-52.

Sarris J, Schoendorfer N, Kavanagh DJ. Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments. *Nutr Rev* 2009; 67:125-31.

Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004; 93:320-7.

Sikora K. Developing a global strategy for cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35:24-31.

Simpson AJG, Caballero OL, Dani SU. Oncogenes e genes supressores. In: Brentani, MN, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP, editores. Bases da oncologia. São Paulo: Livraria e Editora Marina; 1998. p.53-70.

Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1996; 127:223-8.

Sonoda T, Tatibana M. Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. Department of Biochemistry, Chiba University School of Medicine, Inohama, Chiba (Japan). *Biochim Biophys Acta* 1978; 521:55-66.

Sourkes TL. Alpha-methyltryptophan as a therapeutic agent. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15:935-8.

Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatr* 2003; 54:269-82.

Stam HJ, Challis GB. Ratings of cancer chemotherapy toxicity by oncologists, nurses, and pharmacists. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4:7-13.

Thomson J, Rankin H, Ashcroft GW, Yates CM, McQueen JK, Cummings SW. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med* 1982; 12:741-51.

Tsang RY, Al-Fayea T, Au HJ. Cisplatin overdose: toxicities and management. *Drug Saf* 2009; 32:1109-22.

Varga J, Uitto J, Jimenez SA. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116:140-7.

Vargo MM, Smith RG, Stubblefield MD. Rehabilitation of the cancer patient. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg AS, (eds). DeVita, Hellman, Rosenberg's cancer principles e practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.2857-83.

Vural H, Sabupocu T, Arslan SO, Aksoy N. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res* 2001; 31:193-8.

Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Melatonin protects against oxidized low-density lipoprotein-induced inhibition of nitric oxide production in human umbilical artery. *J Pineal Res* 2001a; 31:281-8.

katsuki A, Okatani Y, Shinohara K, Ikenoue N, Kaneda C, Fukaya T. Melatonin protects fetal rat brain against oxidative mitochondrial damage. *J Pineal Res* 2001b; 30:22-8.

Wilde S, Jetter A, Zaigier M, Rietbrock S, et al. Population pharmacokinetics of cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in 30 patients with BEACOPP chemotherapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40:586-8.

Wilkins K, Wigle D. Eosinophilia-myalgia syndrome (EMS) in Canada. *Can Dis Wkly Rep* 1990; 16:69-70.

Winter CG, Christensen HN. Migration of amino acids across the membrane of the human erythrocyte. *J Biol Chem* 1964; 239:872-8.

Wolf H. The effect of hormones and vitamin B6 on urinary excretion of metabolites of the kynurenine pathway. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 136(suppl 136):1-186.

Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD000978.

Yalçın S. The increasing role of pharmacogenetics in the treatment of gastrointestinal cancers *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3:197-203.

Yoshida O, Brown RR, Bryan GT. A possible role of urinary metabolites of tryptophan in the heterotopic recurrence of bladder cancer in man. *Am J Clin Nutr* 1971; 24:848-51.

Young SN. The effect on aggression and mood of altering tryptophan levels. *Nutr Rev* 1986; 44 Suppl: 112-22.

Young SN. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev* 1996 Summer; 20:313-23.

Zigman S, Paxhia T, Marinetti G, Girsch S. Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 1984; 3:887-96.

ANEXOS

ANEXO 1

Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos

Common toxicity criteria of the National Cancer Institute

Everardo D Saad*, Paulo M Hoff, Rosiléa P Carnelós, Artur Katz, Yana AS Novis, Marci Pietrocola,
Nelson Hamerschlag, Jacques Tabacof, René C Gansl e Sergio D Simon

INTRODUÇÃO

Juntamente com a avaliação da eficácia de um determinado tratamento, a avaliação dos efeitos adversos consequentes a este tratamento representa um aspecto importante da análise do resultado terapêutico. O estudo quantitativo e qualitativo da toxicidade do tratamento do câncer, de forma padronizada, auxilia na comparação entre os diversos tratamentos disponíveis, permitindo ainda a uniformização da linguagem utilizada. Desde a publicação do manual da Organização Mundial da Saúde, em 1979,¹ diversas instituições e órgãos de pesquisa procuraram estabelecer critérios definidos para avaliação da toxicidade do tratamento antineoplásico. Entre os critérios mais utilizados por pesquisadores clínicos estão os Critérios Comuns de Toxicidade (*Common Toxicity Criteria*), desenvolvidos pelo National Cancer Institute (NCI) norte-americano.²

Com o intuito de uniformizar a graduação dos efeitos adversos do tratamento do câncer por parte dos pesquisadores brasileiros, decidimos proceder a uma tradução da tabela dos Critérios Comuns de Toxicidade. Esperamos, com isso, contribuir para o aprimoramento contínuo dos profissionais brasileiros envolvidos em pesquisa clínica nas diversas disciplinas oncológicas, contando com o fato de que a versão traduzida desses critérios

possa ser acessível a um maior número de pesquisadores, nem todos fluentes no idioma inglês. Acreditamos, fundamentalmente, que os pacientes brasileiros poderão beneficiar-se do incremento nas atividades de pesquisa clínica desenvolvidas em nosso país e que nossos pesquisadores podem contribuir de forma significativa para o avanço contínuo do conhecimento neste importante aspecto da medicina que é a luta contra o câncer.

MÉTODOS

A versão original, em inglês, dos Critérios Comuns de Toxicidade, se encontra disponível a partir do endereço eletrônico do NCI (<http://ctep.info.nih.gov/CTC3/ctc.htm>). Fizemos uma consulta ao CTEP (*Cancer Therapy Evaluation Program*), órgão do NCI responsável pela publicação da tabela, com o intuito de averiguar a existência de uma tradução oficial em português. Como tal tradução não havia sido feita por outros pesquisadores, ou solicitada ao CTEP de forma oficial, foi-nos concedida a permissão para realizá-la. Optamos por uma tradução juramentada, cuja versão inicial passou por duas revisões, por parte dos oncologistas envolvidos no projeto. A versão final, em português, é objeto da presente publicação, encontra-se arquivada no CTEP, conforme orientação recebida por

*A tradução da NCI CTC version 2.0 é de inteira responsabilidade dos autores.

Núcleo de Estudos Clínicos em Câncer (NECC), Serviço de Oncologia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo. *Enviar correspondência para E.D.S.* Serviço de Oncologia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein, Av. Albert Einstein 627/701 – 2º subsolo; 05651-911 São Paulo, SP - Brasil. *E-mail:* esaad@einstein.br

Recebido em janeiro de 2002.

oficiais daquela instituição. Além da tradução, recebemos a autorização para publicação, em periódico brasileiro, da tabela em português, doravante denominada “NCI CTC Versão 2.0 – Versão Brasileira de Janeiro de 2002”, conforme sugestão do próprio CTEP. Além disso, recebemos autorização para que a tabela fosse disponibilizada em nosso endereço eletrônico (www.einstein.br/web_oncologia/onco.htm). O documento original, em inglês, consta de diversas partes. A parte inicial é a tabela que contém os Critérios Comuns de Toxicidade propriamente ditos. A seguir, seis

apêndices completam o documento. Esses apêndices contêm formulários e outras escalas que podem complementar a avaliação da toxicidade do tratamento antineoplásico. Todos esses componentes do documento original foram traduzidos, e podem ser vistos a seguir. O endereço eletrônico do NCI (<http://ctep.info.nih.gov/CTC3/CTC-Manual.htm>) também disponibiliza um manual de orientações para utilização dos Critérios Comuns de Toxicidade; tal documento não foi traduzido para o português, embora possa ser útil aos pesquisadores que utilizam a tabela.

RESULTADOS

CRITÉRIOS COMUNS DE TOXICIDADE (CTC)

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
ALERGIA / IMUNOLOGIA					
Reação alérgica / hipersensibilidade (incluindo febre pela droga)	nenhum	rash temporário, febre pela droga <38°C (<100,4 °F)	urticária, febre pela droga ≥ 38 °C (≥100,4 °F), e/ou broncospasmo assintomático	broncospasmo sintomático que requer medicação(ões) parenteral(is), com ou sem urticária: edema / angioedema relacionado à alergia	anafilaxia
Nota: Urticária isolada, na ausência de outras manifestações de uma reação alérgica ou de hipersensibilidade, classificada na categoria DERMATOLOGIA/PELE					
Rinite alérgica (incluindo espirro, congestionamento nasal, gotejamento pós-nasal)	nenhum	leve, não requer tratamento	moderado, requer tratamento	-	-
Reação auto-imune	nenhum	evidência sorológica ou outra evidência de reação auto-imune, mas o paciente é assintomático (p. ex., vitiligo), todas as funções orgânicas são normais e não é necessário tratamento	evidência de reação auto-imune que envolve um órgão ou função não essencial (p. ex., hipotireoidismo), requer tratamento, mas não com drogas imunossupressoras	reação auto-imune reversível que envolve função de um órgão importante ou outro evento adverso (por ex., colite ou anemia transitória), requer tratamento imunossupressor de curto prazo	reação auto-imune que causa disfunção orgânica importante de grau 4; reação progressiva e irreversível; é necessário administração de longo prazo de terapia imunossupressora em alta dose
Também considerar Hipotireoidismo, Colite, Hemoglobina, Hemólise.					
Doença do soro	nenhum	-	-	presente	-
A urticária é classificada na categoria DERMATOLOGIA / PELE se ocorrer como um sintoma isolado. Se ocorrer com outras manifestações de reação alérgica ou de hipersensibilidade, classificar como acima: reação alérgica / hipersensibilidade					
Vasculite	nenhum	leve, não requer tratamento	sintomático, requer medicação	requer esteróides	alterações isquêmicas ou requer amputação
Alergia / Imunologia – Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
AUDITIVO / A UDIÇÃO					
A perda da audição condutiva é classificada como Audição/ouvido médio na categoria AUDITIVO/AUDIÇÃO					
A dor de ouvido é classificada na categoria DOR.					
Canal auditivo externo	normal	otite externa com eritema ou descamação seca	otite externa com descamação úmida	otite externa com secreção, mastoidite	necrose das partes moles ou osso do canal
Nota: As alterações associadas a radiação no ouvido externo (pavilhão auditivo) são classificadas como dermatite por radiação na categoria DERMATOLOGIA / PELE.					
Audição/ouvido interno	normal	perda da audição perceptível somente à audiometria	zumbido ou perda de audição, não requer aparelho de audição ou tratamento	zumbido ou perda de audição, pode ser corrigido com aparelho de audição ou tratamento	perda de audição unilateral ou bilateral severa (surdez), não pode ser corrigida
Audição/ouvido médio	normal	otite serosa sem redução subjetiva da audição	otite serosa ou infecção que requer intervenção médica; redução subjetiva da audição; ruptura da membrana timpânica com secreção	otite com secreção, mastoidite ou perda da audição condutiva	necrose das partes moles ou osso do canal
Auditiva/ Audição — Outros (Especificar, _____)	normal	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
CARDIOVASCULAR (ARRITMIA)					
Anormalidade de condução/bloqueio atrioventricular	nenhum	assintomático, não requer tratamento (p.ex., bloqueio AV 2º grau Mobitz tipo I, Wenckebach)	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento (p.ex. bloqueio AV 2º grau Mobitz tipo II, bloqueio AV 3º grau)	risco de vida (p.ex., arritmia associada a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipotensão, síncope, choque)
Arritmia/disritmia nodal/juncional	nenhum	assintomático, não requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento	risco de vida (p.ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Palpitações	nenhum	presente	-	-	-
Nota: Classificar palpitações somente em ausência de uma arritmia documentada.					
Intervalo QTc prolongado (QTc > 0,48 s)	nenhum	assintomático, mas requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento	risco de vida (p.ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Bradicardia sinusal	nenhum	assintomático, não requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento	risco de vida (p.ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Taquicardia sinusal	nenhum	assintomático, não requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento de causa subjacente	-
Arritmias supraventriculares (TSVP/fibrilação/ flutter atrial)	nenhum	assintomático, não requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento	risco de vida (p.ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Síncope (desmaio) - classificada na categoria NEUROLOGIA.					
Episódio vasovagal	nenhum	-	presente sem perda de consciência	presente com perda de consciência	-

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Arritmia ventricular (extra-sístole ventricular (ESV) bigeminismo/ trigeminismo/ taquicardia ventricular)	nenhum	assintomático, não requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento	risco de vida (p.ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
Cardiovascular/ Arritmia — Outros (Especificar, ____)	nenhum	assintomático, não requer tratamento	sintomático, mas não requer tratamento	sintomático e requer tratamento da causa subjacente	risco de vida (p.ex., arritmia associada a ICC, hipotensão, síncope, choque)
CARDIOVASCULAR (GERAL)					
Síndrome de extravasamento vascular agudo	ausente	-	sintomático, mas não requer tratamento	comprometimento respiratório ou requer líquidos	risco de vida; requer suporte com agentes pressores e/ou suporte ventilatório
Isquemia cardíaca/infarto	nenhum	achatamento ou alterações não específicas da onda T	assintomático, alterações na onda T e no segmento ST, sugerindo isquemia	angina sem evidência de infarto	infarto agudo do miocárdio
Função ventricular esquerda	normal	declínio assintomático de fração de ejeção em repouso de $\geq 10\%$, mas $< 20\%$ dos valores iniciais; redução $\geq 24\%$ da fração de encurtamento, mas $< 30\%$	assintomático, mas fração de ejeção em repouso abaixo LIN ^a para laboratório ou declínio da fração de ejeção em repouso $\geq 20\%$ dos valores iniciais; redução $< 24\%$ da fração de encurtamento	ICC responsiva ao tratamento	ICC severa ou refratária ou requer intubação
Isquemia cerebrovascular do SNC classificada na categoria NEUROLOGIA.					
Troponina cardíaca I (cTnI)	normal	-	-	níveis consistentes com angina instável, conforme definido pelo fabricante	níveis consistentes com infarto do miocárdio, conforme definido pelo fabricante
Troponina cardíaca I (cTnT)	normal	$\geq 0,03 < 0,05$ ng/ml	$\geq 0,05 - < 0,01$ ng/ml	$\geq 0,1 - < 0,2$ ng/ml	$\geq 0,2$ ng/ml
Edema	nenhum	assintomático, não requer terapia	sintomático, requer terapia	edema sintomático que limita a função e não responsivo a terapia ou requer descontinuação da droga	anasarca (edema generalizado severo)
Hipertensão	nenhum	assintomático, aumento transitório > 20 mmHg (diastólica) ou até $> 150/100^*$ se anteriormente DLN ^a ; não requer tratamento	aumento recorrente ou persistente ou sintomático > 20 mmHg (diastólica) ou até $> 150/100^*$ se anteriormente DLN ^a ; não requer tratamento	requer terapia ou terapia mais intensiva do que anteriormente	crise hipertensiva
*Nota : Em caso de pacientes pediátricos, usar valores normais apropriados para idade e sexo $>$ percentil 95 de LSN ^a					
Hipotensão	nenhum	alterações, mas não requer terapia (inclusive hipotensão ortostática transitória)	requer reposição de líquidos breve ou outra terapia, mas não requer hospitalização; não há consequências fisiológicas	requer terapia e atenção médica constante, mas resolve sem consequências fisiológicas persistentes	choque (associado a acidemia e debilitação da função dos órgãos vitais devida à hipoperfusão tecidual)

Anexo 1

Também considerar Síncope (desmaio).

Notas: Angina ou IAM — classificados como Isquemia cardíaca / infarto na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).

Em caso de pacientes pediátricos, PA sistólica de 65 mmHg ou menos em lactentes até 1 ano e de 70 mmHg ou menos em crianças com mais de 1 ano de idade, fazer duas medições sucessivas ou três em 24 horas.

Miocardite	nenhum	-	-	ICC responsiva ao tratamento	ICC severa ou refratária
Lesão cirúrgica da veia/arteria	nenhum	reparação da sutura primária em caso de lesão, mas não requer transfusão	reparação da sutura primária em caso de lesão, requer transfusão	oclusão vascular, requer cirurgia ou bypass em caso de lesão	infarto do miocárdio; ressecção do órgão (p.ex. intestino, membros).
Derrame pericárdico/pericardite	nenhum	derrame assintomático, não requer tratamento	pericardite (ruído de atrito, alterações no ECG, e/ou dor no peito)	com consequências fisiológicas	tamponamento (necessário drenagem ou janela pericárdica)
Isquemia arterial periférica	nenhum	-	isquemia tratada não cirurgicamente e sem déficit permanente presente	requer intervenção cirúrgica	risco de vida ou déficit funcional permanente (p.ex. amputação)
Flebite (superficial)	nenhum	-	-	-	-
Notas : A reação no local da injeção é classificada na categoria DERMATOLOGIA/PELE.					
Trombose/embolia é classificada na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).					
Síncope (desmaio) é classificada na categoria NEUROLOGIA.					
Trombose/embolia	nenhum	-	trombose da veia profunda, não requer anticoagulante	trombose da veia profunda, requer terapia com anticoagulante	evento embólico, incluindo embolia pulmonar
Lesão cirúrgica da veia/arteria classificada como lesão cirúrgica da veia/arteria na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL)					
Isquemia arterial visceral (não miocárdica)	nenhum	-	episódio breve de isquemia tratada não cirurgicamente e sem déficit permanente	requer intervenção cirúrgica	risco de vida ou déficit funcional permanente (p.ex. ressecção do íleo)
Cardiovascular/ Geral — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
COAGULAÇÃO					
Nota: Ver categoria HEMORRAGIA para classificar a gravidade dos eventos hemorrágicos.					
CIVD (coagulação intravascular disseminada)	ausente	-	-	achados laboratoriais presentes <u>sem</u> sangramento	achados laboratoriais e sangramento
Também considerar Plaquetas.					
Nota: Deve apresentar aumento dos produtos da degradação da fibrina ou D-dímero para se classificar como CIVD.					
Fibrinogênio	DLN	$\geq 0,75 - < 1,0 \times \text{LIN}$	$\geq 0,5 - < 0,75 \times \text{LIN}$	$\geq 0,25 - < 0,5 \times \text{LIN}$	$< 0,25 \times \text{LIN}$
Em caso de estudos de leucemia ou processos mielofíscicos/ infiltrativos de medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução $< 20\%$ dos valores pré-tratamento ou LIN	redução $\geq 20\% - < 40\%$ dos valores pré-tratamento ou LIN	redução $\geq 40\% - < 70\%$ dos valores pré-tratamento ou LIN	$< 50 \text{ mg}$
Tempo de tromboplastina parcial (TTP)	DLN	$> \text{LSN} - \geq 1,5 \times \text{LSN}$	$\geq 1,5 - > 2 \times \text{LSN}$	$> 2 \times \text{LSN}$	
Flebite é classificada na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).					
Tempo de protrombina (TP)	DLN	$> \text{LSN} - \geq 1,5 \times \text{LSN}$	$\geq 1,5 - > 2 \times \text{LSN}$	$> 2 \times \text{LSN}$	
Trombose/embolia classificadas na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).					
Microangiopatia trombótica (p.ex., púrpura trombocitopênica trombótica/PTT ou síndrome hemolítico-urêmica/SHU)	ausente	-	-	achados laboratoriais presentes, sem consequências clínicas	achados laboratoriais e consequências clínicas (p.ex., hemorragia/ sangramento SNC ou trombose/ embolia ou insuficiência renal), requer intervenção terapêutica

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Em caso de estudos de TMO [®] , se especificado no protocolo	-	destruição de glóbulos vermelhos (esquizontose) sem consequências clínicas	evidência de destruição de glóbulos vermelhos com creatinina elevada ($\leq 3 \times \text{LSN}$)	evidência de destruição de glóbulos vermelhos com creatinina ($> 3 \times \text{LSN}$), não requer diálise	evidência de destruição de glóbulos vermelhos com insuficiência renal, que requer diálise e/ou encefalopatia
Também considerar Hemoglobina, Plaquetas, Creatinina. Nota: Deve apresentar alterações microangiopáticas no esfregaço sangüíneo (p.ex., esquizontos, células "helmet"; fragmentos de glóbulos vermelhos).					
Coagulação — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
DERMATOLOGIA / PELE					
Alopecia	normal	leve perda de cabelo	perda pronunciada de cabelo	-	-
Equimose (em ausência de trombocitopenia de grau 3 ou 4)	nenhum	localizado ou em área dependente	generalizada	-	-
Nota: Equimose resultante de trombocitopenia de grau 3 ou 4 é classificada como Petéquia/púrpura e Hemorragia/sangramento com trombocitopenia de grau 3 ou 4 na categoria HEMORRAGIA, e não na categoria DERMATOLOGIA/PELE.					
Pele seca	normal	controlado com emolientes	não controlado com emolientes	-	-
Eritema multiforme (p.ex., síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)	ausente	-	disperso, mas erupção não generalizada	severo ou requer líquidos IV (p.ex. rash generalizado ou estomatite dolorosa)	risco de vida (p.ex. dermatite exfoliativa ou ulcerativa ou requer suporte nutricional enteral ou parenteral)
Rubor	ausente	presente	-	-	-
Reação cutânea mãos-pés	nenhum	alterações cutâneas ou dermatite sem dor (p. ex. eritema, descamação)	alterações cutâneas com dor, não interfere na função	alterações cutâneas com dor, interfere na função	-
Reação no ponto da injeção	nenhum	dor ou prurido ou eritema	dor ou inchaço, com inflamação ou flebite	ulceração ou necrose que é severa ou prolongada ou requer cirurgia	-
Alterações nas unhas	normal	descoloração ou "ridging" (coiloníquia) ou "pitting"	perda parcial ou total da(s) unha(s) ou dor no leito ungueal	-	-
Petéquia classificada na categoria HEMORRAGIA.					
Fotossensibilidade	nenhum	eritema indolor	eritema doloroso	eritema com descamação	-
Alterações de pigmentação (p.ex. vitiligo)	nenhum	alterações localizadas de pigmentação	alterações generalizadas de pigmentação	-	-
Prurido	nenhum	leve ou localizado, aliviado espontaneamente ou por medidas locais	intenso ou disseminado, aliviado espontaneamente ou por medidas sistêmicas	intenso ou disseminado e mal controlado, apesar do tratamento	-
Púrpura classificada na categoria HEMORRAGIA.					
Dermatite por radiação	nenhum	eritema fraco ou descamação seca	eritema de moderado a vigoroso ou uma descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas;	descamação úmida confluenta de $\geq 1,5$ cm de diâmetro e não confinada às dobras cutâneas; edema depressível	necrose cutânea ou ulceração de toda a espessura da derme; pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Nota: Dor associada a dermatite por radiação é classificada separadamente na categoria DOR como Dor devida à radiação.					
Reação à radiação (reação após quimioterapia na ausência de radioterapia adicional que ocorre numa área previamente irradiada)	nenhum	eritema fraco ou descamação seca	eritema de moderado a vigoroso ou uma descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado	descamação úmida confluyente de $\geq 1,5$ cm de diâmetro e não confinada às dobras cutâneas; edema depressível	necrose cutânea ou ulceração de toda a espessura da derme; pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão
Rash/ descamação	nenhum	erupção macular ou papular ou eritema sem sintomas associados	erupção macular ou papular ou eritema com prurido ou outros sintomas associados que cobrem $< 50\%$ da superfície do corpo ou descamação localizada ou outras lesões que cobrem $< 50\%$ da superfície do corpo	eritroderma generalizado sintomático ou erupção macular, papular ou vesicular ou descamação que cobrem $\geq 50\%$ da superfície do corpo	dermatite exfoliativa ou dermatite ulcerativa generalizada
Também considerar Reação alérgica/hipersensibilidade. Nota: A síndrome Stevens-Johnson é classificada separadamente como Eritema multiforme na categoria DERMATOLOGIA.					
Rash/ dermatite associada a quimioterapia em alta dose ou estudos de TMO	nenhum	eritema fraco ou descamação seca	eritema de moderado a vigoroso ou uma descamação úmida focal, principalmente confinada a dobras e pregas cutâneas; edema moderado	descamação úmida confluyente de $\geq 1,5$ cm de diâmetro e não confinada às dobras cutâneas; edema depressível	necrose cutânea ou ulceração de toda a espessura da derme; pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão
Rash/ descamação associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD TM) caso de estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	erupção macular ou papular ou eritema que cobre $< 25\%$ da superfície do corpo sem sintomas associados	erupção macular ou papular ou eritema com prurido ou outros sintomas associados que cobrem $\geq 25\%$ - $< 50\%$ da superfície do corpo ou descamação localizada ou outras lesões que cobrem $\geq 25\%$ - $< 50\%$ da superfície do corpo	eritroderma generalizado sintomático ou erupção sintomática macular, papular ou vesicular, com formação bolhosa ou descamação que cobre $\geq 50\%$ da superfície do corpo	dermatite exfoliativa ou dermatite ulcerativa ou formação bolhosa generalizadas
Também considerar Reação alérgica/hipersensibilidade. Nota : A síndrome Stevens-Johnsons é classificada separadamente como Eritema multiforme na categoria DERMATOLOGIA/PELE.					
Urticária (placas de urticária)	nenhum	não requer medicação	requer tratamento VO ou tópico ou medicação IV ou esteróides por < 24 horas	requer medicação IV ou esteróides ≥ 24 horas	-
Ferida cirúrgica infecciosa	nenhum	celulite	infecção superficial	infecção que requer antibióticos IV	fasciite necrosante
Ferida cirúrgica infecciosa	nenhum	separação incisional	hérnia incisional	disrupção fascial sem evisceração	disrupção fascial com evisceração
Dermatologia/Pele – Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
DOR					
Dor abdominal ou cólica	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada; dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa; dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Artralgia (dor articular)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa; dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Artrite (dor articular com sinais clínicos de inflamação) classificada na categoria MUSCULOESQUELÉTICO.					
Dor óssea	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor no peito (não cardíaca e não pleurítica)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dismenorréia	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dispareunia	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada que interfere na atividade sexual	dor severa que impede atividade sexual	-
Disúria classificada na categoria RENAL/GENITO-URINÁRIO.					
Dor de ouvido (otalgia)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Cefaléia	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor hepática	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Mialgia (dor muscular)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Dor neuropática (p. ex. dor mandibular, dor neurológica, dor do membro fantasma, neuralgia pós-infecciosa ou neuropatias dolorosas)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor devida à radiação	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor pélvica	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor pleurítica	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor retal ou perirretal (proctalgia)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Dor tumoral (início ou exacerbação da dor tumoral devida ao tratamento)	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada: dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	dor severa: dor ou analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Exacerbação (<i>flare</i>) é classificada na categoria SÍNDROME.					
Dor — Outros (Especificar, ___)	nenhum	leve	moderado	severo	incapacitante
ENDÓCRINO					
Aparência cushingóide (p.ex., face em lua cheia, corcova de búfalo, obesidade centrípeta, estrias cutâneas) Também considerar Hiperglicemia, Hipocalemia.	ausente	-	presente	-	-
Feminização do homem	ausente	-	-	presente	-
Ginecomastia	nenhum	leve	pronunciado ou doloroso	pronunciado ou doloroso e requer cirurgia	-
Ondas de calor/ rubores	nenhum	leve ou não mais que 1 por dia	moderado e mais de 1 por dia	-	-
Hipotireoidismo	ausente	assintomático, TSH elevado, nenhuma terapia administrada	sintomático ou administrado tratamento de reposição tireoidiana	paciente hospitalizado por manifestações de hipotireoidismo	coma mixedematoso
Masculinização da mulher	ausente	-	-	presente	-
SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético)	ausente	-	-	presente	-

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Endócrino — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
FUNÇÃO SEXUAL / REPRODUTIVA					
Dispareunia classificada na categoria DOR.					
Dismenorréia classificada na categoria DOR.					
Impotência erétil	normal	leve (ereções prejudicadas, mas satisfatórias)	moderada (ereções prejudicadas, insatisfatórias para a relação sexual)	não há ereções	-
Esterilidade feminina	normal	-	-	estéril	-
Feminização do homem classificada na categoria ENDÓCRINO.					
Menstruações irregulares (alteração com relação ao pré-tratamento)	normal	ocasionalmente irregular ou intervalo aumentado, mas ciclos menstruais contínuos	muito irregular, mas ciclos menstruais contínuos	amenorréia persistente	-
Libido	normal	redução no interesse	perda severa de interesse	-	-
Infertilidade masculina	-	-	oligospermia (baixa contagem de espermatozoides)	azoospermia (ausência de espermatozoides)	-
Masculinização da mulher classificada na categoria ENDÓCRINO.					
Secura vaginal	normal	leve	requer tratamento e/ou interfere na função sexual, dispareunia	-	-
Função Sexual / Reprodutiva — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	incapacitante
GASTRINTESTINAL					
A amilase é classificada na categoria METABÓLICO/LABORATORIAL					
Anorexia	nenhum	perda de apetite	consumo oral significativamente menor	requer líquidos IV	requer dieta por sonda ou nutrição parenteral
Ascite (não maligna)	nenhum	assintomático	sintomático, requer diuréticos	sintomático, requer paracentese terapêutica	risco de vida, consequências fisiológicas
Colite	nenhum	-	dor abdominal com muco e/ou sangue nas fezes	dor abdominal, febre, alteração nos hábitos intestinais com íleo ou sinais peritoneais e documentação radiográfica ou de biópsia	perfuração ou requer cirurgia ou megacólon tóxico
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Melena/ sangramento gastrointestinal, Sangramento retal/ hematocúezia, Hipotensão.					
Obstipação	nenhum	requer laxante ou modificação da dieta	requer laxantes	obstipação que requer evacuação manual ou enema	obstrução ou megacólon tóxico
Desidratação	nenhum	membrana mucosa seca e/ou redução do turgor cutâneo	requer reposição de líquidos IV (breve)	requer reposição de líquidos IV (contínua)	consequências fisiológicas que requerem tratamento intensivo; colapso hemodinâmico
Também considerar Diarréia, Vômito, Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea), Hipotensão.					
Diarréia, pacientes sem colostomia	nenhum	aumento de < 4 evacuações/dia além do verificado no pré-tratamento	aumento de 4-6 evacuações/dia ou evacuações noturnas	aumento de ≥ 7 evacuações/dia ou incontinência; ou necessidade de suporte parenteral para desidratação	consequências fisiológicas que requerem tratamento intensivo; ou colapso hemodinâmico

Anexo 1

pacientes com colostomia	nenhum	aumento leve no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, se comparado com pré-tratamento	aumento moderado no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, se comparado com pré-tratamento, mas não interfere na atividade normal	aumento severo no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, se comparado com pré-tratamento, interfere na atividade normal	consequências fisiológicas que requerem tratamento intensivo ou colapso hemodinâmico
Diarréia associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) ou estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	>500 - ≤ 1000 ml de diarréia/dia	>1000 - ≤ 1500 ml de diarréia/dia	> 1500 ml de diarréia/dia	dor abdominal severa com ou sem íleo
Para estudos pediátricos de TMO, se especificado no protocolo		>5 - ≤ 10 ml / Kg de diarréia/dia	>10 - ≤ 15 ml / Kg de diarréia/dia	> 15 ml/kg de diarréia/dia	-
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Dor, Desidratação, Hipotensão.					
Úlcera duodenal (requer documentação radiográfica ou endoscópica)	nenhum	-	requer tratamento médico ou tratamento não cirúrgico	não controlado por tratamento clínico oral; requer hospitalização	perfuração ou sangramento, requer cirurgia de urgência
Dispepsia/ azia	nenhum	leve	moderado	severo	-
Disfagia, esofagite, odinofagia (deglutição dolorosa)	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	disfagia, requer hidratação IV	obstrução completa (não consegue engolir saliva), requer suporte nutricional enteral ou parenteral, ou perfuração
Nota: Se o evento adverso estiver relacionado à radiação, classificar como Disfagia esofágica relacionada à radiação ou Disfagia					
Disfagia esofágica relacionada à radiação	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	Disfagia, requer dieta por sonda, hidratação IV ou hiperalimentação	obstrução completa (não consegue engolir saliva), ulceração com sangramento não induzida por trauma menor ou abrasão ou perfuração
Também considerar Dor devida à radiação, Mucosite devida à radiação. Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula esofágica.					
Disfagia faríngea relacionada à radiação	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	disfagia, requer dieta por sonda, hidratação IV ou hiperalimentação	obstrução completa (não consegue engolir saliva), ulceração com sangramento não induzida por trauma menor ou abrasão ou perfuração
Também considerar Dor devida à radiação, Mucosite devida à radiação. Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula faríngea.					
Fístula esofágica	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Fístula intestinal	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Fístula faríngea	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Fístula retal / anal	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Flatulência	nenhum	leve	moderado	-	-

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Úlcera gástrica (requer documentação radiográfica ou endoscópica)	nenhum	-	requer tratamento clínico ou tratamento não cirúrgico	sangramento sem perfuração, tratamento clínico ambulatorial não controlado; requer hospitalização ou cirurgia	perfuração ou sangramento, requer cirurgia de urgência
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4.					
Gastrite	nenhum	-	requer tratamento clínico ou tratamento não cirúrgico	tratamento clínico ambulatorial não controlado; requer hospitalização ou cirurgia	sangramento com risco de vida, requer cirurgia de urgência
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4.					
Hematêmese é classificada na categoria HEMORRAGIA.					
Hematoquezia é classificada na categoria HEMORRAGIA como Sangramento retal/hematoquezia					
Íleo (ou neuroobstipação)	nenhum	-	intermitente, não requer intervenção	requer intervenção não cirúrgica	requer cirurgia
Secura na boca	normal	leve	moderado	-	-
Mucosite	Notas: A mucosite não devida à radiação é classificada na categoria GASTRINTESTINAL em caso de locais específicos: Colite Esofagite, Gastrite, Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea) e Tiflíte; ou na categoria RENAL/GENITOURINÁRIA em caso de Vaginite. A mucosite relacionada à radiação é classificada na categoria Mucosite devida à radiação.				
Mucosite devida à radiação	nenhum	eritema da mucosa	reação pseudomembranosa focal (placas geralmente $\leq 1,5$ cm de diâmetro e não contíguas)	reação pseudomembranosa confluenta (placas contíguas geralmente $> 1,5$ cm de diâmetro)	necrose ou ulceração profunda, pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão
Também considerar Dor devida à radiação. Notas: Classificar mucosite da laringe secundária à radioterapia nesta categoria. A disfagia relacionada à radiação também é classificada como Disfagia esofágica relacionada à radiação ou Disfagia faríngea relacionada à radiação, dependendo do local do tratamento.					
Náusea	nenhum	consegue comer	ingestão oral significativamente menor	ingestão não significativa, requer líquidos IV	-
Pancreatite	nenhum	-	-	dor abdominal com elevação de enzima pancreática	complicado por choque (insuficiência circulatória aguda)
Também considerar Hipotensão. Nota: Amilase é classificada na categoria METABÓLICO/LABORATORIAL					
Faringite é classificada na categoria GASTRINTESTINAL como Estomatite/faringite (mucosite oral/ faríngea).					
Proctite	nenhum	aumento da frequência das evacuações, fezes ocasionalmente marcadas de sangue ou desconforto retal (incluindo hemorroidas) que não requer medicação	aumento frequência das evacuações, sangramento, eliminação de muco ou desconforto retal que requer medicação; fissura anal	aumento da frequência das evacuações/ diarreia que requer suporte parenteral; sangramento retal que requer transfusão; ou eliminação persistente de muco que requer absorventes	perfuração, sangramento ou necrose ou outra complicação com risco de vida que requer intervenção cirúrgica (p.ex. colostomia)
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Dor devida à radiação. Notas: A Fístula é classificada separadamente como Fístula retal / anal. A Proctite que ocorre mais de 90 dias após o início da radioterapia é classificada no Esquema de Graduação de Morbidade Tardia por Radiação RTOG/ EORTC ^a —Late Radiation Morbidity Scoring Scheme (Ver Apêndice IV).					
Alterações das glândulas salivares	nenhum	saliva ligeiramente espessada; pode apresentar paladar ligeiramente alterado (p.ex. metálico); podem ser necessários líquidos adicionais	saliva espessa, viscosa, pegajosa; paladar pronunciadamente alterado; necessário alteração na dieta	-	necrose aguda das glândulas salivares

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Olfato	normal	ligeiramente alterado	pronunciadamente alterado	-	-
Estomatite/ faringite (mucosite oral/ faríngea)	nenhum	úlceras indolores, eritema ou irritabilidade leve na ausência de lesões	eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer ou engolir	eritema doloroso, edema ou úlceras que requerem hidratação IV	ulceração grave ou requer suporte nutricional enteral ou parenteral ou intubação profilática
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	úlceras indolores, eritema ou irritabilidade leve na ausência de lesões	eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue engolir	eritema doloroso, edema ou úlceras que impedem a deglutição ou requerem hidratação ou suporte nutricional parenteral (ou enteral)	ulceração severa que requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração documentada
Nota: Mucosite relacionada à radiação classificada como Mucosite devida à radiação.					
Distúrbio do paladar (disgeusia)	normal	ligeiramente alterado	pronunciadamente alterado	-	-
Tiflíte (inflamação do ceco)	nenhum	-	-	dor abdominal, diarreia, febre e documentação radiográfica ou de biópsia	perfuração, sangramento ou necrose ou outra complicação com risco de vida que requer intervenção cirúrgica (p. ex, colostomia)
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Hipotensão, Neutropenia febril.					
Vômito	nenhum	1 episódio em 24 horas além do verificado no pré-tratamento	2-5 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento	≥6 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento ou necessidade de líquidos IV	requer nutrição parenteral; ou consequências fisiológicas que requerem terapia intensiva; colapso hemodinâmico
Também considerar Desidratação.					
Ganho de peso classificado na categoria SINTOMAS CONSTITUCIONAIS.					
Perda de peso classificado na categoria SINTOMAS CONSTITUCIONAIS.					
Gastrointestinal – Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
HEMORRAGIA					
Notas: Transusão nesta seção se refere a infusão de concentrados de glóbulos vermelhos. Para todo sangramento com plaquetas grau 3 ou 4 (< 50.000), classificar sempre como Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4. Também considerar Plaquetas, Transusão de concentrados de glóbulos vermelhos, e Transusão de plaquetas, além de classificar a gravidade pelo local ou tipo de sangramento. Se o local ou tipo de Hemorragia/ sangramento estiver listado, usar também a classificação que incorpora o local do sangramento: Hemorragia/ sangramento do SNC, Hematúria, Hematêmese, Hemoptise, Hemorragia/ sangramento com cirurgia, Melena/ sangramento gastrointestinal baixo, Petéquias/ púrpura (Hemorragia/ sangramento na pele), Sangramento retal/hematoquezia, Sangramento vaginal. Se a contagem de plaquetas for ≥ 50.000 e o local ou tipo de sangramento estiver listado, classificar o local específico. Se o local ou o tipo não estiverem listados e a contagem de plaquetas for ≥ 50.000, classificar Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4 e especificar o local ou tipo na categoria OUTROS.					
Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4	nenhum	leve sem transusão		requer transusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Também considerar Plaquetas, Hemoglobina, Transusão de plaquetas, Transusão de concentrados de glóbulos vermelhos, local ou tipo de sangramento.					
Se o local não estiver listado, classificar como Hemorragia – Outros (Especificar local, ____).					
Nota: Este evento adverso deve ser classificado em todo sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4.					

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4	nenhum	leve sem transfusão		requer transfusão	sangramento catastrófico que requer intervenção importante não eletiva
Também considerar Plaquetas, Hemoglobina, Transfusão de plaquetas, Transfusão de concentrados de glóbulos vermelhos, Hemorragia — Outros (Especificar local, ____).					
Nota: Sangramento na ausência de trombocitopenia grau 3 ou 4 classificado aqui somente se o local ou tipo específicos de sangramento não estiverem listados em nenhum outro ponto da categoria HEMORRAGIA. Também classificar como Outros na categoria HEMORRAGIA.					
Hemorragia/ sangramento do SNC	nenhum	-	-	sangramento observado na TC ou outro exame sem consequências clínicas	AVC (acidente vascular cerebral) hemorrágico ou AVC com sinais e sintomas neurológicos
Epistaxe	nenhum	leve sem transfusão	-	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hematêmese	nenhum	leve sem transfusão	-	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hematuria (em ausência de sangramento vaginal)	nenhum	somente microscópico	sangramento volumoso intermitente, não há coágulos	sangramento volumoso persistente ou coágulos; pode requerer sondagem ou instrumentação ou transfusão	cirurgia aberta ou necrose ou ulceração profunda da bexiga
Hemoptise	nenhum	leve sem transfusão	-	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hemorragia/ sangramento associado a cirurgia	nenhum	leve sem transfusão	-	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Nota: A perda de sangue esperada no momento da cirurgia não é classificada como evento adverso.					
Melena/ sangramento gastrointestinal	nenhum	leve sem transfusão	-	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Petéquias/ púrpura (hemorragia/ sangramento na pele ou mucosa)	nenhum	petéquias raras da pele	petéquias ou púrpura em áreas dependentes da pele	petéquias generalizadas ou púrpura da pele ou petéquias de qualquer local de mucosa	-
Sangramento retal/ hematocúezia	nenhum	leve sem transfusão ou medicação	persistente, requer medicação (p.ex., supositórios de esteróides) e/ou pausa na radioterapia	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Sangramento vaginal	nenhum	"spotting", requer < 2 absorventes por dia	requer ≤ 2 absorventes por dia, mas não requer transfusão	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
Hemorragia — Outros (Especificar local, ____)	nenhum	leve sem transfusão	-	requer transfusão	sangramento catastrófico, requer intervenção importante não eletiva
HEPÁTICO					
Fosfatase alcalina	DLN	> LSN — 2,5 x LSN	> 2,5 — 5,0 x LSN	> 5,0 — 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Bilirubina	DLN	> LSN — 1,5 x LSN	> 1,5 — 3,0 x LSN	> 3,0 — 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Bilirubina associada a doença enxerto-versus-hospedeiro para estudos de TMO, se especificado no protocolo.	normal	≥ 2 - < 3 mg/100 ml	≥ 3 - < 6 mg/100 ml	≥ 6 - < 15 mg/100 ml	≥ 15 mg/100 ml
GGT (γ-Glutamyl transpeptidase)	DLN	> LSN — 2,5 x LSN	> 2,5 — 5,0 x LSN	> 5,0 — 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Aumento hepático	ausente	-	-	presente	-
Nota: Classificar Aumento hepático somente em caso de tratamento relacionado a evento adverso, incluindo Doença venooclusiva.					
Hipoalbuminemia	DLN	< LSN — 3 g/dl	≥ 2 - < 3 g/dl	< 2 g/dl	-
Disfunção / insuficiência hepática (clínica)	normal	-	-	asterixis	encefalopatia ou coma
Fluxo da veia porta	normal	-	fluxo da veia porta reduzido	fluxo da veia porta reverso/ retrógrado	-
TGO (transaminase glutâmico-oxalacética sérica)	DLN	> LSN — 2,5 x LSN	> 2,5 — 5,0 x LSN	> 5,0 — 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
TGP (transaminase glutâmico-pirúvica sérica)	DLN	> LSN — 2,5 x LSN	> 2,5 — 5,0 x LSN	> 5,0 — 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Hepático — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
LINFÁTICO					
Linfático	normal	linfedema leve	linfedema moderado, requer compressão; linfocele	linfedema severo que limita a função; linfocele que requer cirurgia	linfedema severo que limita a função com ulceração
Linfático — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
METABÓLICO / LABORATORIAL					
Acidose (metabólica ou respiratória)	normal	pH < normal, mas ≥ 7,3	-	pH < 7,3	pH < 7,3 com consequências fisiológicas com risco de vida
Alcalose (metabólica ou respiratória)	normal	pH > normal, mas ≤ 7,5	-	pH > 7,5	pH > 7,5 com consequências fisiológicas com risco de vida
Amilase	DLN	> LSN — 1,5 x LSN	> 1,5 — 2,0 x LSN	> 2,0 — 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Bicarbonato	DLN	< LSN — 16 mEq/dl [sic]	11-15 mEq/dl [sic]	8-10 mEq/dl [sic]	< 8 mEq/dl [sic]
CPK (Creatinina Fosfoquinase)	DLN	> LSN — 2,5 x LSN	> 2,5 — 5 x LSN	> 5 — 10 x LSN	> 10 x LSN
Hipercalemia	DLN	> LSN — 11,5 mg/dl > LSN — 2,9 mmol/l	> 11,5 — 12,5 mg/dl > 2,9 — 3,1 mmol/l	> 12,5 — 13,5 mg/dl > 3,1 — 3,4 mmol/l	> 13,5 mg/dl > 3,4 mmol/l
Hipercolesterolemia	DLN	> LSN — 300 mg/dl > LSN — 7,75 mmol/l	> 300 — 400 mg/dl > 7,75 — 10,34 mmol/l	> 400 — 500 mg/dl > 10,34 — 12,92 mmol/l	> 500 mg/dl > 12,92 mmol/l

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Hiperglicemia	DLN	> LSN-160 mg/dl > LSN-8,9 mmol/l	> 160-250 mg/dl > 8,9-13,9 mmol/l	> 250-500 mg/dl > 13,9-27,8 mmol/l	> 500 mg/dl > 27,8 mmol/l ou acidose
Hipercalcemia	DLN	> LSN-5,5 mmol/l	> 5,5-6,0 mmol/l	> 6,0-7,0 mmol/l	> 7,0 mmol/l
Hipermagnesemia	DLN	> LSN-3,0 mg/dl > LSN-1,23 mmol/l	-	> 3,0-8,0 mg/dl > 1,23-3,30 mmol/l	> 8,0 mg/dl > 3,30 mmol/l
Hipernatremia	DLN	> LSN-150 mmol/l	> 150-155 mmol/l	> 155-160 mmol/l	> 160 mmol/l
Hipertigliceridemia	DLN	> LSN-2,5 x LSN	> 2,5-5,0 x LSN	> 5,0-10 x LSN	> 10 x LSN
Hiperuricemia	DLN	> LSN-≤10 mg/dl ≤ 0,59 mmol/l sem consequências fisiológicas	-	> LSN-≤10 mg/dl ≤ 0,59 mmol/l sem consequências fisiológicas	> 10 mg/dl > 0,59 mmol/l
Também considerar Síndrome da lise tumoral, Insuficiência renal, Creatinina, Hipercalcemia.					
Hipocalcemia	DLN	< LSN-8,0 mg/dl < LSN-2,0 mmol/l	7,0- < 8,0 mg/dl 1,75- < 2,0 mmol/l	6,0- < 7,0 mg/dl 1,5- < 1,75 mmol/l	< 6,0 mg/dl < 1,5 mmol/l
Hipoglicemia	DLN	< LSN-55 mg/dl < LSN-3,0 mmol/l	40- < 55 mg/dl 2,2- < 3,0 mmol/l	30- < 40 mg/dl 1,7- < 2,2 mmol/l	< 30 mg/dl < 1,7 mmol/l
Hipocalemia	DLN	< LSN-3,0 mmol/l	-	2,5- < 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l
Hipomagnesemia	DLN	< LSN-1,2 mg/dl < LSN-0,5 mmol/l	0,9- < 1,2 mg/dl 0,4- < 0,5 mmol/l	0,7- < 0,9 mg/dl 0,3- < 0,4 mmol/l	< 0,7 mg/dl < 0,3 mmol/l
Hiponatremia	DLN	< LSN-130 mmol/l	-	120- < 130 mmol/l	< 120 mmol/l
Hipofosfatemia	DLN	< LSN-2,5 mg/dl < LSN-0,8 mmol/l	≥ 2,0- < 2,5 mg/dl ≥ 0,6- < 0,8 mmol/l	≥ 1,0- < 2,0 mg/dl ≥ 0,3- < 0,6 mmol/l	< 1,0 mg/dl < 0,3 mmol/l
Hipotireoidismo é classificado na categoria ENDOCRINO.					
Lipase	DLN	> LSN -1,5 x LSN	> 1,5-2,0 x LSN	> 2,0 - 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Metabólico / :Laboratorial – Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
MUSCULOESQUELÉTICO					
Artralgia classificada na categoria DOR.					
Artrite	nenhum	dor leve com inflamação, eritema ou inchaço articular, mas não interfere na função	dor moderada com inflamação, eritema ou inchaço articular que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	dor severa com inflamação, eritema ou inchaço articular e interfere nas atividades da vida cotidiana	incapacitante
Fraqueza muscular (não devida a neuropatia)	normal	assintomático com fraqueza ao exame físico	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante
Mialgia (sensibilidade ou dor nos músculos) é classificada na categoria DOR.					
Miosite (inflamação / lesão muscular)	nenhum	dor leve, não interfere na função	dor que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	dor que interfere na função e nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante
Também considerar CPK. Nota: Miosite implica lesão muscular (isto é, CPK elevada).					
Osteonecrose (necrose avascular)	nenhum	assintomático e detectado somente por exame de imagens	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático; ou incapacitante
Musculoesquelético – Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
NEOPLASIA SECUNDÁRIA					
Neoplasia secundária – Outros (Especificar tipo, ____) exclui metástase de neoplasia primária inicial	nenhum	-	-	-	presente
NEUROLOGIA					
Afasia, receptiva e/ou expressiva, classificada como distúrbio da Fala na categoria NEUROLOGIA.					

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Aracnoidite/ meningismo / radiculite	ausente	dor leve que não interfere na função	dor moderada que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	dor severa que interfere nas atividades da vida cotidiana	incapaz para a função ou para realizar atividades da vida cotidiana; confinamento à cama; paraplegia
Também considerar Cefaléia, Vômito, Febre.					
Ataxia (incoordenação)	normal	assintomático, mas anormal ao exame físico e não interfere na função	sintomas leves que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	sintomas moderados que interferem nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante
Isquemia cerebrovascular	nenhum	-	-	evento ou ataque isquêmico transitório	evento permanente (p. ex., acidente vascular cerebral)
Hemorragia/sangramento do SNC classificado na categoria HEMORRAGIA.					
Distúrbio cognitivo / problemas de aprendizagem	nenhum	incapacidade cognitiva; não interfere no desempenho escolar e profissional; preservação da inteligência	incapacidade cognitiva; interfere no desempenho escolar e profissional; declínio de 1 DP (Desvio Padrão) ou perda de marcos importantes do desenvolvimento	incapacidade cognitiva; resulta em prejuízo significativo do desempenho escolar e profissional; declínio cognitivo > 2 DP	incapacidade para trabalhar/ franco retardamento mental
Confusão	normal	confusão ou desorientação ou déficit de atenção de curta duração; resolve-se espontaneamente sem sequelas	confusão ou desorientação ou déficit de atenção que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	confusão ou delírio que interfere nas atividades da vida cotidiana	prejudicial aos outros ou para si mesmo; requer hospitalização
Neuropatia craniana classificado na categoria NEUROLOGIA como Neuropatia craniana.					
Delírios	normal			presente	psicose tóxica
Nível reduzido de consciência	normal	sonolência ou sedação que não interfere na função	sonolência ou sedação que interfere na função, mas não nas atividades da vida cotidiana	obnubilação ou estupor; difícil de estimular; interfere nas atividades da vida cotidiana	coma
Nota: Síncope (desmaio) classificado na categoria NEUROLOGIA.					
Tontura	nenhum	não interfere na função	interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	interfere nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante
Disfasia, receptiva e/ou expressiva, classificado como Distúrbio da Fala na categoria NEUROLOGIA.					
Movimento involuntário/ extrapiramidal / inquietação	nenhum	movimentos involuntários leves que não interferem na função	movimentos involuntários moderados que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana	movimentos involuntários severos ou torcicolo que interferem nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante
Alucinações	normal	-	-	presente	psicose tóxica
Cefaléia classificado na categoria DOR.					
Insônia	normal	difficuldade ocasional para dormir, não interfere na função	difficuldade para dormir, interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	difficuldade freqüente para dormir, interfere nas atividades da vida cotidiana	-

Anexo 1

Nota: Este evento adverso é classificado quando a insônia está relacionada ao tratamento. Se a dor ou outros sintomas interferirem no sono, NÃO classificar como insônia.

Irritabilidade (crianças < 3 anos de idade)	normal	leve; facilmente consolável	moderado; requer mais atenção	severo; inconsolável	-
Achados radiológicos associados a leucoencefalopatia	nenhum	aumento leve no espaço subaracnóide e/ou ventriculomegalia leve; e/ou pequenas hiperintensidades focais em T2 (+/- múltiplas), envolvendo substância branca periventricular ou < 1/3 das áreas suscetíveis do cérebro	aumento moderado no espaço subaracnóide e/ou ventriculomegalia moderada; e/ou hiperintensidades focais em T2 que se estendem até o centro oval; ou que envolvem 1/3 até 2/3 das áreas suscetíveis do cérebro	aumento severo no espaço subaracnóide; ventriculomegalia severa; hiperintensidades em T2 em quase toda a substância branca ou baixa atenuação difusa (TC); necrose focal da substância branca (cística)	aumento severo no espaço subaracnóide; ventriculomegalia severa; baixa atenuação difusa com calcificação (TC); necrose difusa da substância branca (ressonância magnética)
Perda da memória	normal	perda da memória que não interfere na função	perda da memória que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	perda da memória que interfere nas atividades da vida cotidiana	amnésia
Alteração do humor-ansiedade, agitação	normal	alteração leve do humor que não interfere na função	alteração moderada do humor que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	alteração severa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana	ideação suicida ou perigo para si mesmo
Alteração do humor — depressão	normal	alteração leve do humor que não interfere na função	alteração moderada do humor que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	alteração severa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana	ideação suicida ou perigo para si mesmo
Alteração do humor — euforia	normal	alteração leve do humor que não interfere na função	alteração moderada do humor que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	alteração severa do humor que interfere nas atividades da vida cotidiana	perigo para si mesmo
Dor neuropática classificada na categoria DOR.					
Neuropatia craniana	ausente	-	presente, não interfere nas atividades da vida cotidiana	presente, interfere nas atividades da vida cotidiana	risco de vida, incapacitante
Neuropatia motora	normal	fraqueza subjetiva, mas sem achados objetivos	fraqueza objetiva leve que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	fraqueza objetiva que interfere nas atividades da vida cotidiana	paralisia
Neuropatia sensorial	normal	perda dos reflexos profundos do tendão ou parestesia (incluindo formigamento), mas não interfere na função	perda sensorial objetiva ou parestesia (incluindo formigamento), interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	perda sensorial ou parestesia que interfere nas atividades da vida cotidiana	perda sensorial permanente que interfere na função
Nistagmo	ausente	presente Também considerar Visão dupla.	-	-	-

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Personalidade / comportamental	normal	alteração, mas não disruptivo para o paciente ou família	disruptivo para o paciente ou família	disruptivo para o paciente e família; requer intervenção na saúde mental	prejudicial aos outros ou a si mesmo; requer hospitalização
Disfunção do trato piramidal (p. ex., ↑ tônus, hiperreflexia, Babinski positivo, ↓ coordenação motora)	normal	assintomático com anormalidade ao exame físico	sintomático ou interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	interfere nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante; paralisia
Convulsão (ões)	nenhum	-	convulsão(ões) autolimitadas e consciência preservada	convulsão(ões) que alteram a consciência	convulsões de qualquer tipo que são prolongadas, repetitivas ou difíceis de controlar (p. ex. estado de mal epiléptico, epilepsia intratável)
Distúrbio da Fala (p. ex. disfasia ou afasia)	normal	-	consciência de disfasia receptiva ou expressiva, não prejudica a capacidade de se comunicar	disfasia receptiva ou expressiva, prejudicando a capacidade de se comunicar	incapacidade para se comunicar
Síncope (desmaio) Também considerar CARDIOVASCULAR (ARRITMIA), Episódio vasovagal, Isquemia cerebrovascular.	ausente	-	-	presente	-
Tremor	nenhum	leve e breve ou intermitente, mas não interfere na função	tremor moderado que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	tremor severo que interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Vertigem	nenhum	não interfere na função	interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	interfere nas atividades da vida cotidiana	confinamento à cama ou incapacitante
Neurologia — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
NEUTROPENIA FEBRIL / INFECÇÃO					
Infecção relacionada ao cateter	nenhum	leve, nenhum tratamento ativo	moderado, infecção localizada que requer tratamento local ou oral	severo, infecção sistêmica, requer tratamento antibiótico ou antifúngico IV ou hospitalização	sepse com risco de vida (p. ex. choque séptico)
Neutropenia febril (febre de origem desconhecida sem infecção documentada clínica ou micro-biologicamente)	nenhum	-	-	presente	sepse com risco de vida (p. ex. choque séptico)
(CAN [#] < 1,0 x 10 ³ /l, febre ≥ 38,5°C) Também considerar neutrófilos.					
Nota: Hipotermia, ao invés de febre, pode ser associada a neutropenia e é classificada nesta categoria.					
Infecção (documentada clínica ou micro-biologicamente) com neutropenia grau 3 ou 4	nenhum	-	-	presente	sepse com risco de vida (p. ex. choque séptico)
(CAN < 1,0 x 10 ³ /l, Também considerar neutrófilos.					

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Notas: Hipotermia, ao invés de febre, pode ser associada a neutropenia e é classificada nesta categoria Na ausência de infecção documentada, a neutropenia com febre de grau 3 ou 4 é classificada como Neutropenia febril.					
Infecção com CAN desconhecida	nenhum	-	-	presente	sepsis com risco de vida (p.ex. choque séptico)
Nota: Este critério de evento adverso é usado nos casos raros em que a CAN é desconhecida.					
Infecção sem neutropenia	nenhum	leve, sem tratamento ativo	moderado, infecção localizada, requer tratamento local ou oral	severo, infecção sistêmica, requer tratamento antibiótico ou antifúngico IV ou hospitalização	sepsis com risco de vida (p.ex. choque séptico)
Também considerar Neutrófilos.					
Ferida cirúrgica infecciosa é classificada na categoria DERMATOLOGIA/PELE.					
Infecção/Neutropenia febril – Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
OCULAR / VISUAL					
Catarata	nenhum	assintomático	sintomático, perda parcial da visão	sintomático, perda visual que requer tratamento ou interfere na função	-
Conjuntivite	nenhum	alterações oftalmológicas anormais, mas assintomático ou sintomático sem deficiência visual (isto é, dor e irritação)	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Olho seco	normal	leve, não requer tratamento	moderado ou requer lágrimas artificiais	-	-
Glaucoma	nenhum	aumento na pressão intraocular, mas não há perda da visão	aumento na pressão intra-ocular com alterações retinianas	deficiência visual	perda unilateral ou bilateral da visão (cegueira)
Queratite (inflamação corneana / ulceração corneana)	nenhum	alterações oftalmológicas anormais, mas assintomático ou sintomático sem deficiência visual (isto é, dor e irritação)	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomática e interfere nas atividades da vida cotidiana	perda unilateral ou bilateral da visão (cegueira)
Lacrimajamento (olhos com lágrimas)	nenhum	leve; não interfere na função	moderado; interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Visão: turva	normal	-	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomática e interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Visão: dupla (diplopia)	normal	-	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Visão: pontos luminosos / escotomas ("floaters")	normal	leve, não interfere na função	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	-

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Visão: cegueira noturna (nictalopia)	normal	eletrorretinografia anormal, mas assintomático	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Visão: fotofobia	normal	-	sintomático e interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	sintomático e interfere nas atividades da vida cotidiana	-
Ocular / Visual – Outros (Especificar, ____)	normal	leve	moderado	severo	perda unilateral ou bilateral da visão (cegueira)
PULMONAR					
Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto(SARA)	ausente	-	-	-	presente
Apnéia	nenhum	-	-	presente	requer intubação
Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}) ¹²	≥ 90% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	≥ 75 - < 90% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	≥ 50% - < 75% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	≥ 25% - < 50% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	< 25% do valor do pré-tratamento ou do valor normal
Tosse	ausente	leve, aliviada por medicação que não exige prescrição	requer antitussígeno narcótico	tosse severa ou espasmos de tosse, mal controlados ou não responsivos ao tratamento	-
Dispnéia (falta de ar)	normal	-	dispnéia ao esforço	dispnéia em nível normal de atividade	dispnéia em repouso ou requer suporte de ventilação
VEF, (Volume Expiratório Forçado no 1º segundo)	≥ 90% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	≥ 75% - < 90% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	≥ 50% - < 75% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	≥ 25% - < 50% do valor do pré-tratamento ou do valor normal	< 25% do valor do pré-tratamento ou do valor normal
Soluços(singulto)	nenhum	leve, não requer tratamento	moderado, requer tratamento	severo, prolongado e refratário ao tratamento	-
Hipóxia	normal	-	redução da saturação de O ₂ com exercícios	redução da saturação de O ₂ repouso, requer oxigênio suplementar	redução da saturação de O ₂ requer suporte de pressão (CPAP ¹³) ou ventilação assistida
Derrame pleural (não maligno)	nenhum	assintomático e não requer tratamento	sintomático, requer diuréticos	sintomático, requer O ₂ ou toracotomia terapêutica	risco de vida (p. ex. requer intubação)
Dor pleurítica classificada na categoria DOR.					
Pneumonite / infiltrados pulmonares	nenhum	alterações radiográficas, mas assintomático ou sintomas que não requerem esteróides	alterações radiográficas e requer esteróides ou diuréticos	alterações radiográficas e requer oxigênio	alterações radiográficas e requer ventilação assistida
Pneumotórax	nenhum	esteróides não requer intervenção	requer dreno de tórax	requer esdorse ou cirurgia	risco de vida
Embolia pulmonar classificada como Trombose / embolia na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).					
Fibrose pulmonar	nenhum	alterações radiográficas, mas assintomático ou sintomas que não requerem esteróides	requer esteróides ou diuréticos	requer oxigênio	requer ventilação assistida
Nota: Fibrose pulmonar relacionada à radiação classificada no RTOG/EORTC Esquema de Gradação de Morbidade Tardia por Radiação - Pulmão (Ver Apêndice IV).					

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Alterações na voz, estridor, laringe (p. ex. rouquidão, perda da voz, laringite)	normal	rouquidão leve ou intermitente	rouquidão persistente, mas capaz de vocalizar; pode ter edema leve a moderado	fala em sussurro, não é capaz de vocalizar; pode ter edema pronunciado	dispnéia pronunciada / estridor que requer traqueostomia ou intubação
Notas: Tosse por radiação classificada como tosse na categoria PULMONAR. Hemoptise relacionada à radiação da laringe/ faringe classificada como Mucosite de grau 4 devida à radiação, na categoria GASTRINTESTINAL. Hemoptise relacionada à radiação da cavidade torácica classificada como Hemoptise de grau 4 na categoria HEMORRAGIA.					
Pulmonar — Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
RENAL / GENITO-URINÁRIO					
Espasmos vesicais	ausente	sintomas leves, não requer intervenção	sintomas que requerem antiespasmódicos	sintomas severos que requerem narcóticos	-
Creatinina Nota: Ajustar para níveis adequados à idade para pacientes pediátricas.	DLN	> LSN-1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN
Disúria (dor à micção)	nenhum	sintomas leves que não requerem intervenção	sintomas aliviados com terapia	sintomas não aliviados, apesar da terapia	-
Fístula ou fistula genitourinária (p.ex. vaginal, vesicovaginal)	nenhum	-	-	requer intervenção	requer cirurgia
Hemoglobinúria	-	presente	-	-	-
Hematúria (na ausência de sangramento vaginal) classificada na categoria HEMORRAGIA.					
Incontinência	nenhum	com tosse, espirro etc.	espontânea, um certo controle	nenhum controle (na ausência de fístula)	-
Lesão cirúrgica na bexiga e/ou ureter	nenhum	-	lesão da bexiga com reparação primária	seps, fístula ou obstrução que requerem cirurgia secundária; perda de um rim; lesão que requer anastomose ou reimplantação	obstrução séptica dos dois rins ou fistula vesicovaginal que requer desvio do fluxo urinário
Proteinúria	normal ou < 0,15 g/24 horas	1+ ou 0,15 – 1,0 g/24 horas	2+ a 3+ ou 1,0-3,5 g/24 horas	4+ ou > 3,5 g/24 horas	síndrome nefrótica
Nota: Se houver uma inconsistência entre o valor absoluto e a leitura da fita de imersão, usar o valor absoluto para classificação.					
Insuficiência renal	nenhum	-	-	requer diálise, mas reversível	requer diálise e irreversível
Obstrução ureteral	nenhum	unilateral, não requer cirurgia	-	bilateral, não requer cirurgia	stent, tubo de nefrostomia ou cirurgia
Perda de eletrólitos urinários (p.ex. síndrome de Fanconi, acidose tubular renal) Também considerar Acidose, Bicarbonato, Hipocalcemia, Hipofosfatemia.	nenhum	assintomático, não requer tratamento	leve, reversível e tratável com reposição oral	reversível, mas requer reposição IV	irreversível, requer reposição continuada
Frequência / urgência urinária	normal	aumento na frequência ou noctúria até 2 x normal	aumento > 2 x normal, mas < a cada hora	a cada hora ou mais, com urgência, ou requer cateter	-
Retenção urinária	normal	hesitação ou gotejamento, mas não há urina residual significativa; retenção que ocorre durante o período pós-operatório imediato	hesitação que requer medicação ou sondagem de alívio ocasional (< 4 x por semana) ou atonia vesical operatória que requer sonda de demora além do período pós-operatório imediato, mas por < 6 semanas	requer sondagem de alívio frequente (≥ 4 x por semana) ou intervenção urológica (p.ex. RTU" drenagem suprapúbica, uretrotomia)	ruptura da bexiga

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Alteração na coloração da urina (não relacionada a outra causa alimentar ou fisiológica, p.ex. bilirubina, urina concentrada, hematuria)	normal	assintomático, alteração na coloração da urina	-	-	-
Sangramento vaginal classificado na categoria HEMORRAGIA.					
Vaginite (não devida à infecção)	nenhum	leve, não requer tratamento	moderado, aliviada com tratamento	severo, não aliviada com tratamento ou ulceração que não requer cirurgia	ulceração que requer cirurgia
Renal / Genitourinário – Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
SANGUE / MEDULA ÓSSEA					
Celularidade da medula óssea	normal para a idade	ligeiramente hipocelular ou redução ≤ 25% da celularidade normal para a idade	moderadamente hipocelular ou redução > 25% - ≤ 50% da celularidade normal para a idade ou > 2, mas < 4 semanas para recuperação da celularidade normal da medula óssea	severamente hipocelular ou redução > 50% - ≤ 75% da celularidade normal para idade ou 4-6 semanas para a recuperação da celularidade normal da medula óssea	aplasia ou > 6 semanas para recuperação da celularidade normal da medula óssea
Faixas normais:					
crianças (≤ 18 anos)	média de celularidade de 90%				
adultos jovens (19-59)	média de celularidade de 60%-70%				
adultos idosos (≥ 60 anos)	média de celularidade de 50%				
Nota: Classificar celularidade da medula óssea somente em caso de alterações relacionadas ao tratamento e não à doença.					
contagem de CD4	DLN	< LIN - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³
Haptoglobina	normal	reduzido	-	ausente	-
Hemoglobina (Hgb)	DLN	< LIN - 10,0g/dl < LIN - 100g/l < LIN - 6,2 mmol/l	8,0 - < 10,0 g/dl 80 - < 100 g/l 4,9 - < 6,2 mmol/l	6,5 - < 8,0 g/dl 65 - < 80 g/l 4,0 - < 4,9 mmol/l	< 6,5 g/dl < 65 g/l < 4,0 mmol/l
Para estudos de leucemia ou processos mielofísicos / infiltrativos da medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução de 10% - < 25% do pré-tratamento	redução de 25% - < 50% do pré-tratamento	redução de 50% - < 75% do pré-tratamento	redução ≥ 75% do pré-tratamento
Hemólise (p.ex., anemia hemolítica imune, hemólise relacionada à droga, outros)	nenhum	apenas evidência laboratorial de hemólise [p.ex. teste de antiglobulina direto (DAT ⁺ Coombs) esquizócitos]	evidência de destruição de glóbulos vermelhos e redução ≥ 2 g da hemoglobina, não requer transfusão	requer transfusão e/ou intervenção médica (p. ex., esteróides)	consequências catastróficas da hemólise (p. ex., insuficiência renal, hipotensão, broncospasmo, esplenectomia de urgência)
Também considerar Haptoglobina, Hemoglobina.					
Leucócitos (total)	DLN	< LIN - 3,0 x 10 ⁹ /l < LIN - 3000/mm ³	≥ 2,0 - < 3,0 x 10 ⁹ /l ≥ 2000 - < 3000/mm ³	≥ 1,0 - < 2,0 x 10 ⁹ /l ≥ 1000 - < 2000/mm ³	< 1,0 x 10 ⁹ /l < 1000/mm ³
Para estudos de transplante de medula óssea (TMO), se especificado no protocolo	DLN	≥ 2,0 - < 3,0 x 10 ⁹ /l ≥ 2000 - < 3000/mm ³	≥ 1,0 - < 2,0 x 10 ⁹ /l ≥ 1000 - < 2000/mm ³	≥ 0,5 - < 1,0 x 10 ⁹ /l ≥ 500 - < 1000/mm ³	< 0,5 x 10 ⁹ /l < 500/mm ³
Em estudos pediátricos de TMO (usar valores normais de idade, raça e sexo), se especificado no protocolo		≥ 75% - < 100% do LIN	≥ 50% - < 75% do LIN	≥ 25% - 50% do LIN	< 25% do LIN

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Linfopenia	DLN	$< \text{LIN} - 1,0 \times 10^9/\text{l}$ $< \text{LIN} - 1000/\text{mm}^3$	$0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ $500 - < 1000/\text{mm}^3$	$< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ $< 500/\text{mm}^3$	-
<i>Em estudos pediátricos de TMO (usar valores normais de idade, raça e sexo), se especificado no protocolo</i>		$\geq 75\% - < 100\%$ do LIN	$\geq 50\% - < 75\%$ do LIN	$\geq 25\% - < 50\%$ do LIN	$< 25\%$ do LIN
Neutrófilos / granulócitos (CAN/CAG ^{mm})	DLN	$\geq 1,5 - < 2,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 1500 - < 2000/\text{mm}^3$	$\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 1000 - < 1500/\text{mm}^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ $< 500/\text{mm}^3$
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	DLN	$\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 1000 - < 1500/\text{mm}^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$\geq 0,1 - < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 100 - < 500/\text{mm}^3$	$< 0,1 \times 10^9/\text{l}$ $< 100/\text{mm}^3$
Para estudos de leucemia ou processos mielofísicos/ infiltrativos da medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução de 10% - < 25% dos valores iniciais	redução de 25% - < 50% dos valores iniciais	redução de 50% - < 75% dos valores iniciais	redução de $\geq 75\%$ dos valores iniciais
Plaquetas	DLN	$< \text{LIN} - 75,0 \times 10^9/\text{l}$ $< \text{LIN} - 75.000/\text{mm}^3$	$\geq 50,0 - < 75,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 50.000 - < 75.000/\text{mm}^3$	$\geq 10,0 - < 50,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 10.000 - < 50.000/\text{mm}^3$	$< 10,0 \times 10^9/\text{l}$ $< 10.000/\text{mm}^3$
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	DLN	$\geq 50,0 - < 75,0 \times 10^9/\text{l}$ $\leq 50.000 - < 75.000/\text{mm}^3$	$\geq 20,0 - < 50,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 20.000 - < 50.000/\text{mm}^3$	$\geq 10,0 - < 20,0 \times 10^9/\text{l}$ $\geq 10.000 - < 20.000/\text{mm}^3$	$< 10,0 \times 10^9/\text{l}$ $< 10.000/\text{mm}^3$
Para estudos de leucemia ou processos mielofísicos/ infiltrativos da medula óssea, se especificado no protocolo	DLN	redução de 10% - < 25% dos valores iniciais	redução de 25% - < 50% dos valores iniciais	redução de 50% - < 75% dos valores iniciais	redução de $\geq 75\%$ dos valores iniciais
Transusão: Plaquetas	nenhum	-	-	sim	transfusões de plaquetas e outras medidas necessárias para melhorar o incremento de plaquetas; refratariedade à transusão de plaquetas associada a sangramento com risco de vida (p.ex., transfusões de plaquetas com prova cruzada ou HLA-compatíveis)
Em caso de estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	1 transusão de plaquetas em 24 horas	2 transfusões de plaquetas em 24 horas	≥ 3 transfusões de plaquetas em 24 horas	transfusões de plaquetas e outras medidas necessárias para melhorar o incremento de plaqueta; refratariedade à transusão de plaquetas associada a sangramento com risco de vida (p.ex., transfusões de plaquetas com prova cruzada ou HLA-compatíveis)
Também considerar Plaquetas. Transusão: Concentrados de glóbulos vermelhos	nenhum	-	-	sim	-

Anexo 1

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	≤ 2 u de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas eletivo ou planejado	3 u de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas eletivo ou planejado	≥ 4 u de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas	hemorragia ou hemólise associada a anemia com risco de vida; é necessária intervenção médica para melhorar hemoglobina
Para estudos pediátricos de TMO, se especificado no protocolo.	nenhum	≤ 15 ml/kg em 24 horas eletivo ou planejado	> 15 - ≤ 30 ml/kg em 24 horas eletivo ou planejado	> 30 ml/kg em 24 horas	hemorragia ou hemólise associada a anemia com risco de vida; é necessária intervenção médica para melhorar hemoglobina
Também considerar Hemoglobina.					
Sangue/Medula óssea — Outros (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
SÍNDROMES (NÃO INCLUSAS NAS CATEGORIAS ANTERIORES)					
Síndrome do extravasamento vascular agudo classificada na categoria CARDIOVASCULAR (GERAL).					
SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto) classificada na categoria PULMONAR					
Reações auto-imunes classificadas na categoria ALERGIA/ IMUNOLOGIA.					
CIVD (coagulação intravascular disseminada) classificada na categoria COAGULAÇÃO.					
Síndrome de Fanconi classificada como perda de eletrólitos urinários na categoria RENAL/ GENITOURINÁRIO.					
Acidose tubular renal classificada como perda de eletrólitos urinários na categoria RENAL/ GENITOURINÁRIO.					
Síndrome Stevens-Johnson (eritema multiforme) classificada na categoria DERMATOLOGIA/ PELE.					
SIADH (Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) classificada na categoria ENDÓCRINO.					
Microangiopatia trombótica (p.ex. púrpura trombocitopênica trombótica / PTT ou síndrome hemolítico-urêmica / SHU) classificada na categoria COAGULAÇÃO.					
Exacerbação (flare) do tumor	nenhum	dor leve que não interfere na função	dor moderada; dor ou analgésicos que interferem na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	dor severa; dor ou analgésicos que interferem na função e interferem nas atividades da vida cotidiana	Incapacitante
Também considerar Hipercalcemia.					
Nota: Exacerbação (flare) do tumor é caracterizada por um somatório de sintomas e sinais em relação direta com o início da terapia (p.ex. antiestrógenos/ andrógenos ou hormônios adicionais). Os sintomas/ sinais incluem dor no tumor, inflamação do tumor visível, hipercalcemia, dor óssea difusa e outros distúrbios eletrolíticos.					
Síndrome da lise tumoral	ausente	-	-	presente	-
Também considerar Hipercalcemia, Creatinina.					
Perda de eletrólitos urinários (p.ex. Síndrome de Fanconi, acidose tubular renal) classificada na categoria RENAL/ GENITOURINÁRIA.					
Síndromes — Outras (Especificar, ____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante
SINTOMAS CONSTITUCIONAIS					
Fadiga (letargia, mal-estar, astenia)	nenhum	aumento da fadiga com relação aos valores iniciais, mas não altera atividades normais	moderados (p.ex., redução do status de performance em 1 nível ECOG ^{wt} ou 20% na escala de Karnofsky ou Lansky) ou causa dificuldade para realizar algumas atividades	severo (p.ex., redução no status de performance em ≥ 2 níveis ECOG ou 40% na escala de Karnofsky ou Lansky) ou causa da capacidade de realizar algumas atividades	confinamento à cama ou incapacitante
Nota: Ver Apêndice III para as escalas de status de performance.					

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Febre (em ausência de neutropenia, onde neutropenia é definida como $CAG < 1,0 \times 10^9/l$)	nenhum	38,0 - 39,0 °C (100,4 - 102,2 °F)	39,1 - 40,0 °C (102,3 - 104,0 °F)	> 40,0 °C (> 104,0 °F) por < 24 h	> 40,0 °C (> 104,0 °F) por > 24 h
Também considerar Reação alérgica/hipersensibilidade. Nota: As medições de temperatura listadas acima são orais ou timpânicas.					
Ondas de calor/rubores estão na categoria ENDÓCRINO					
Tremores, calafrios	nenhum	leve, requer tratamento sintomático (p.ex. cobertor) ou medicação não narcótica	severo e/ou prolongado, requer medicação narcótica	não responsivo à medicação narcótica	
Suores (diaforese)	normal	leve e ocasional	frequente ou ensopado	-	-
Ganho de peso	< 5%	5 - < 10%	10 - < 20%	≥ 20%	-
Também considerar Ascite, Edema, Derrame pleural (não maligna).					
Ganho de peso associado a Doença Venoclusiva (VOD ^{sin}) para estudos de TMO, se especificado no protocolo	< 2%	≥ 2 - < 5%	≥ 5 - < 10%	≥ 10% ou como ascite	≥ 10% ou retenção de líquido que resulta em insuficiência pulmonar
Também considerar Ascite, Edema, Derrame pleural (não maligna).					
Perda de peso	< 5%	5 - < 10%	10 - < 20%	≥ 20%	-
Também considerar Vômito, Desidratação, Diarréia.					
Sintomas constitucionais—Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante

CONCLUSÕES

Os Critérios Comuns de Toxicidade são amplamente utilizados, em todo o mundo, por pesquisadores e mesmo por médicos em sua prática diária, envolvidos no tratamento de pacientes com câncer. Mesmo no Brasil, os efeitos adversos costumam ser relatados com base nos Critérios Comuns de Toxicidade. Acreditamos, entretanto, que a existência da versão brasileira possa facilitar, e até mesmo garantir a reprodutibilidade, da graduação dos efeitos adversos observados por pesquisadores brasileiros. A versão 3.0 dos Critérios Comuns de Toxicidade já se encontra em fase final de revisão, pelo CTEP, com publicação prevista para o primeiro semestre de 2002 (M. Stanislas, CTEP, comunicação pessoal). Pretendemos traduzi-la assim que possível, para mais uma vez disponibilizar este importante instrumento para o maior número possível de pesquisadores brasileiros.

Nota: autorizado pelo Cancer Therapy Evaluation Program, National Cancer Institute, para publicação na RBC. Traduzido pelo Núcleo de Estudos Clínicos em Câncer, Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, sob a coordenação do Dr. Everard D. Saad. Do original: Common Toxicity Criteria, version 2.0. Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institute of Health, Department of Health and Human Services. March 1998.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO; 1979. (Offset Publication; no 48).
2. National Cancer Institute (US). Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Common toxicity criteria [computer program]. Version 2.0. NCI; 1998.

APÊNDICE I

Módulo de Evento Adverso

Deve ser implementado no protocolo a pedido do responsável pelo estudo ou do investigador principal ou através de emenda ao protocolo quando informações mais detalhadas são consideradas pertinentes.

Evento Adverso:	Data do tratamento:	Número do ciclo:
Data do início do evento adverso:		Grau no início do evento adverso:
Data da primeira alteração em grau:		Grau:
Data da próxima alteração em grau:		Grau:
Data da próxima alteração em grau:		Grau:
Data da próxima alteração em grau:		Grau:
Data da próxima alteração em grau:		Grau:
Data da próxima alteração em grau:		Grau:
O evento adverso se resolveu?	Sim _____ Não _____	
Em caso afirmativo, data da resolução do evento adverso:		
Data da última observação (se anterior à recuperação);		
Razão (ões) para se interromperem as observações (se anterior à recuperação):		
O paciente voltou a ser tratado?	Sim _____ Não _____	
Em caso afirmativo, o tratamento foi adiado com vistas à recuperação?	Sim _____ Não _____	
Data do último tratamento?		
Dose reduzida no próximo tratamento?	Sim _____ Não _____	

Comentários adicionais:

Se o módulo estiver sendo ativado para novo evento adverso não constante dos CTC (Critérios Comuns de Toxicidade), favor definir para classificação de evento adverso:

Grau 0 = _____
 Grau 1 = _____
 Grau 2 = _____
 Grau = _____
 Grau 4 = _____

APÊNDICE II

Módulo de Infecção

A ser implementado no protocolo a pedido do responsável pelo estudo ou do investigador principal ou através de emenda ao protocolo quando informações mais detalhadas são consideradas pertinentes.

1. Usar as definições dos Critérios Comuns de Toxicidade para classificar a gravidade da infecção.

2. Especificar o tipo de infecção entre as seguintes (*escolher uma*):

Bacteriana fúngica protozoária viral desconhecida

3. Especificar local da infecção entre as seguintes (*escolher todas que se aplicarem*):

Cultura de Sangue Positiva

Infecção Óssea

Cateter (Intravenoso)

Cateter (Intravenoso), Infecção do Túnel

Infecção do Sistema Nervoso Central

Infecção do Ouvido

Infecção do Olho

Infecção Gastrintestinal

Infecção Oral

Pneumonia

Infecção Cutânea

Infecção Respiratória do Trato Superior

Infecção do Trato Urinário

Infecção Vaginal

Infecção, não especificado de outra maneira (especificar local, ____)

4. Especificar patógeno, se conhecido: _____.

5. Administração de terapia antibiótica, antifúngica ou antiviral profilática

Sim _____ Não _____

Se a profilaxia foi administrada antes da infecção, favor especificar abaixo:

Profilaxia antibiótica

Profilaxia antifúngica

Profilaxia antiviral

Outras profilaxias

Anexo 1

APÊNDICE III

Escores/Escalas de Performance Status

Critérios de Performance status

Escores de Performance de Karnofsky e Lansky são concebidos como múltiplos de 10.

ECOG (Zubrod)		Karnofsky		Lansky*	
Escore	Descrição	Escore	Descrição	Escore	Descrição
0	Totalmente ativo, capaz de desempenhar todas as atividades pré-doença sem restrição	100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença.	100	Totalmente ativo, normal
		90	Capaz de continuar em atividade normal; sinais menores ou sintomas de doença	90	Restrições menores em atividade física vigorosa
1	Restrito em atividade física vigorosa, mas pode caminhar e é capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentária, p.ex. trabalho de casa leve, trabalho em escritório	80	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas de doença.	80	Ativo, mas se cansa mais rapidamente.
		70	Cuida de si mesmo, incapaz de continuar em atividades normais ou de trabalhar ativamente.	70	Maior restrição de tempo e menos tempo gasto em atividades lúdicas.
2	Pode caminhar e é capaz de cuidar de si mesmo totalmente, mas não consegue realizar quaisquer atividades de trabalho. Ativo mais de 50% das horas em que está acordado	60	Requer assistência ocasional, mas consegue atender à maior parte de suas necessidades.	60	Levanta-se e movimenta-se, mas brincadeiras minimamente ativas; ocupa-se com atividades mais tranquilas
		50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes	50	Consegue se vestir, mas fica deitado durante muito tempo no dia; não brinca ativamente; capaz de participar de brincadeiras e atividades tranquilas
3	Capaz de cuidar de si mesmo de forma limitada apenas, confinado à cama ou à cadeira mais de 50% das horas em que fica acordado	40	Incapacitado, requer cuidados especiais e assistência.	40	A maior parte do tempo na cama; participa de atividades tranquilas.
		30	Gravemente incapacitado, indica-se hospitalização. Morte não iminente.	30	Acamado; precisa de assistência mesmo para brincadeiras tranquilas
4	Totalmente incapacitado. Não consegue cuidar de si mesmo de maneira alguma. Totalmente confinado à cama ou cadeira.	20	Muito enfermo, indica-se hospitalização. Morte não iminente.	20	Dorme frequentemente; brincadeiras totalmente limitadas a atividades passivas.
		10	Moribundo, processos fatais que progredem rapidamente.	10	Não brinca; não sai da cama.

* Supõe-se a conversão das escalas de Lansky em ECOG somente para fins de relato NCI[®]

APÊNDICE IV

Esquema de Graduação da Morbidade Tardia por Radiação RTOG/EORTC

Uso para evento adverso que ocorre 90 dias após a radioterapia.

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Graduação de Morbidade Tardia pela Radiação - Bexiga	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira atrofia epitelial / telangiectasia menor (hematúria microscópica)	Frequência moderada / telangiectasia generalizada / hematúria intermitente macroscópica	Frequência severa e disúria / telangiectasia severa generalizada (frequentemente com petéquias); hematúria frequente; redução da capacidade da bexiga (< 150 ml)	Necrose / bexiga contraída (capacidade < 100 ml)/ cistite hemorrágica severa
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Osso	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Assintomático; não há retardamento do crescimento; densidade óssea reduzida	Dor moderada ou sensibilidade; retardamento no crescimento; esclerose óssea irregular	Dor severa ou sensibilidade; interrupção total do crescimento ósseo; esclerose óssea densa	Necrose / fratura espontânea
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Cérebro	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Cefaléia leve; ligeira letargia	Cefaléia moderada; intensa letargia	Cefaléia severa; disfunção severa do SNC (perda parcial de força ou discinesia)	Convulsões ou paralisia; coma
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Esôfago	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Fibrose leve; ligeira dificuldade em engolir sólidos; não há dor ao engolir	Incapaz de comer sólidos normalmente; engole alimentos semi-sólidos; pode-se indicar dilatação	Fibrose severa; capaz de engolir somente líquidos; pode ter dor ao engolir; necessário fazer dilatação	Necrose / perfuração; fístula
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Olhos	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Catarata assintomática; ulceração corneana menor ou ceratite	Catarata sintomática; ulceração corneana moderada; retinopatia menor ou glaucoma	Queratite severa; retinopatia severa ou descolamento; glaucoma severo	Panofalmitite; cegueira
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Coração	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Assintomático ou sintomas leves; inversão transitória da onda T e alterações no segmento ST; taquicardia sinusal > 110 (ao repouso)	Angina moderada ao esforço; pericardite leve; tamanho normal do coração; onda T anormal persistente e alterações segmento ST; QRS de baixa amplitude	Angina severa; derrame pericárdico; pericardite constritiva; insuficiência cardíaca moderada; aumento cardíaco; anormalidades ECG	Tamponamento / insuficiência cardíaca severa / pericardite constritiva severa
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Articulações	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Rigidez articular leve; ligeira limitação do movimento	Rigidez moderada; dor articular intermitente ou moderada; limitação moderada do movimento	Rigidez severa da articulação; dor com limitação severa do movimento	Necrose / fixação completa
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Rins	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Albuminúria transitória; não há hipertensão; deficiência leve da função renal; uréia 25-35 mg%; creatinina 1,5-2,0 mg%; depuração da creatinina > 75%	Albuminúria moderada persistente (2+); hipertensão leve; não há anemia relacionada; insuficiência moderada da função renal; uréia > 36-60 mg%; depuração da creatinina > 50-74%	Albuminúria severa; hipertensão severa; anemia persistente (< 10 g%); insuficiência renal severa; uréia > 60 mg%; creatinina > 4 mg%; depuração da creatinina < 50%	Hipertensão maligna; coma urêmico / uréia > 100%

Anexo 1

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Laringe	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Rouquidão; ligeiro edema aritenóide	Edema aritenóide moderado; condrite	Edema severo; condrite severa	Necrose
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Fígado	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Lassidão leve; náusea; dispepsia; função hepática ligeiramente anormal	Sintomas moderados; testes de função hepática ligeiramente anormais; albumina sérica normal	Insuficiência hepática incapacitante; testes de função hepática excessivamente anormais; baixa albumina; edema ou ascite	Necrose / coma hepático ou encefalopatia
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Pulmão	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Assintomático ou sintomas leves (tosse seca); sinais radiográficos leves	Fibrose sintomática moderada ou pneumonite (tosse severa); febre baixa; sinais radiográficos focais	Fibrose sintomática severa ou pneumonite; alterações radiográficas densas	Insuficiência respiratória severa / O ₂ contínuo / ventilação assistida
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia da Membrana mucosa	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira atrofia e secura	Atrofia moderada e telangiectasia; pouco muco	Atrofia pronunciada com secura completa; telangiectasia severa	Ulceração
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Glândulas salivares	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira secura da boca; boa resposta à estimulação	Secura moderada da boca; má resposta à estimulação	Secura completa da boca; não há resposta à estimulação	Fibrose
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia — Pele	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira atrofia; alteração da pigmentação; uma certa perda de pêlos	Atrofia focal; telangiectasia moderada; perda total dos pêlos	Atrofia pronunciada; telangiectasia excessiva	Ulceração
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Intestino delgado/grosso	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Diarréia leve; cólicas leves; evacuação 5 x dia; ligeira secreção retal ou sangramento	Diarréia moderada e cólica; evacuação > 5 x ao dia; muco retal excessivo ou sangramento intermitente	Obstrução ou sangramento, requer cirurgia	Necrose/perfuração fistula
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Medula espinhal	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Síndrome de Lhermitte leve	Síndrome de Lhermitte severa	Achados neurológicos objetivos no ou abaixo do nível espinhal tratado	Mono, para, tetraplegia
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Tecido subcutâneo	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira endureção (fibrose) e perda de gordura subcutânea	Fibrose moderada, mas assintomática; ligeira contração do campo; < 10% de redução linear	Severa endureção e perda de tecido subcutâneo; contração do campo > 10% da medição linear	Necrose
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Tecido subcutâneo	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira endureção (fibrose) e perda de gordura subcutânea	Fibrose moderada, mas assintomática; ligeira contração do campo; < 10% de redução linear	Severa endureção e perda de tecido subcutâneo; contração do campo > 10% da medição linear	Necrose
Radiação — Outros (Especificar, _____)	Nenhum	Leve	Moderado	Severo	Risco de vida ou incapacitante

APÊNDICE V

Eventos Adversos Específicos de TMO

Sumário dos Eventos Adversos Específicos de TMO que pode ser usado **se especificado no protocolo**. Esses diferem dos Critérios Comuns de Toxicidade padrão e podem ser mais relevantes no caso de transplantes. Estão listados aqui para a conveniência dos investigadores que escrevem protocolos de transplante. Também estão incluídos no documento dos Critérios Comuns de Toxicidade.

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Bilirrubina associada a doença de enxerto-versus-hospedeiro para estudos de TMO	normal	$\geq 2 - < 3$ mg/100 ml	$\geq 3 - < 6$ mg/100 ml	$\geq 6 - < 15$ mg/100ml	≥ 15 mg/100 ml
Diarréia associada a doença enxerto-versus-hospedeiro para estudos de TMO	nenhum	$> 500 - \leq 1000$ ml de diarréia/dia	$> 1000 - \leq 1500$ ml de diarréia/dia	> 1500 ml de diarréia/dia	dor abdominal severa com ou sem íleo
Diarréia para estudos pediátricos de TMO		$> 5 - \leq 10$ ml/kg de diarréia/dia	$> 10 - \leq 15$ ml/kg de diarréia/dia	> 15 ml/kg de diarréia/dia	-
Aumento hepático	ausente	-	-	presente	-
Leucócitos (contagem total de leucócitos) para estudos de TMO	DLN	$\geq 2,0 - < 3,0 \times 10^9/l$ $\geq 2000 - < 3000/mm^3$	$\geq 1,0 - < 2,0 \times 10^9/l$ $\geq 1000 - < 2000/mm^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ $\geq 500 - < 1000/mm^3$	$< 0,5 \times 10^9/l$ $< 500/mm^3$
Leucócitos contagem total de leucócitos) para estudos pediátricos de TMO (usando valores normais para idade, raça e sexo)		$\geq 75\% - < 100\%$ LIN	$\geq 50\% - < 75\%$ LIN	$\geq 25\% - 50\%$ LIN	$< 25\%$ LIN
Linfopenia para estudos pediátricos de TMO (usando valores normais para idade, raça e sexo)	mm ³ [sic]	$\geq 75\% - < 100\%$ LIN	$\geq 50\% - < 75\%$ LIN	$\geq 25\% - < 50\%$ LIN	$< 25\%$ LIN
Neutrófilos/granulócitos (CAN/CAG) para estudos de TMO	DLN	$\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/l$ $\geq 1000 - < 1500/mm^3$	$\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ $\geq 500 - < 1000/mm^3$	$0,1 - < 0,5 \times 10^9/l$ $100 - < 500/mm^3$	$< 0,1 \times 10^9/l$ $< 100/mm^3$
Plaquetas para estudos de TMO	DLN	$\geq 50,0 - < 75,0 \times 10^9/l$ $\geq 50000 - < 75000/mm^3$	$\geq 20,0 - < 50,0 \times 10^9/l$ $\geq 20.000 - < 50.000/mm^3$	$\geq 10,0 - < 20,0 \times 10^9/l$ $\geq 10.000 - < 20.000/mm^3$	$< 10,0 \times 10^9/l$ $< 10.000/mm^3$
Rash/dermatite associado a quimioterapia de alta dose ou estudos de TMO	nenhum	eritema fraco ou descamação seca	eritema moderado a vigoroso ou descamação úmida focal, principalmente confinada às dobras e pregas cutâneas; edema moderado	descamação úmida confluenta, $\geq 1,5$ cm de diâmetro, não confinada às dobras cutâneas; edema com formação de depressão	necrose ou ulceração cutâneas de toda a espessura dérmica; pode incluir sangramento espontâneo não induzido por trauma menor ou abrasão
Rash/ descamação associado a doença enxerto-versus-hospedeiro para estudos de TMO	nenhum	erupção macular ou papular ou eritema que cobre $< 25\%$ da superfície do corpo sem sintomas associados	erupção macular ou papular ou eritema com prurido ou outros sintomas associados que cobrem $\geq 25\%$ - $< 50\%$ da superfície do corpo ou descamação localizada ou outras lesões que cobrem $\geq 25\%$ - $< 50\%$ da superfície do corpo	eritroderma sintomático generalizado ou erupção macular, papular ou vesicular sintomática, com formação bolhosa ou descamação que cobre $\geq 50\%$ da superfície do corpo	dermatite exfoliativa generalizada ou dermatite ulcerativa ou formação bolhosa

Anexo 1

(Apêndice V continuação)

Eventos Adversos Específicos de TMO

Sumário dos Eventos Adversos Específicos de TMO que pode ser usado **se especificado no protocolo**. Esses diferem dos Critérios Comuns de Toxicidade padrão e podem ser mais relevantes no caso de transplantes. Estão listados aqui para a conveniência dos investigadores que escrevem protocolos de transplante. Também estão incluídos no documento dos Critérios Comuns de Toxicidade.

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea) para estudos de TMO	nenhum	úlceras indolores, eritema ou irritabilidade leve na ausência de lesões	eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue engolir	eritema doloroso, edema ou úlceras que impedem a deglutição ou requerem hidratação ou suporte nutricional parenteral (ou enteral)	ulceração severa que requer intubação profilática ou resulta em pneumonia documentada por aspiração
Transfusão: Plaquetas para estudos de TMO	nenhum	1 transfusão de plaquetas em 24 horas	2 transfusões de plaquetas em 24 horas	≥ 3 transfusões de plaquetas em 24 horas	transfusões de plaquetas e outras medidas necessárias para melhorar o incremento de plaquetas: refratariedade de transfusão de plaquetas associada a sangramento com risco de vida (p.ex. HLA ou transfusões de plaquetas com prova cruzada)
Transfusão: concentrados de glóbulos vermelhos para estudos de TMO	nenhum	≤ 2 unidades de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas eletivo ou planejado	3 unidades de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas eletivo ou planejado	≥ 4 unidades de concentrados de glóbulos vermelhos em 24 horas	hemorragia ou hemólise associada a anemia com risco de vida; é necessária intervenção médica para melhorar hemoglobina
Transfusão: concentrados de glóbulos vermelhos para estudos pediátricos de TMO	nenhum	≤ 15 ml/kg em 24 horas eletivo ou planejado	> 15 - ≤ 30 ml/kg em 24 horas eletivo ou planejado	> 30 ml/kg em 24 horas	hemorragia ou hemólise associada a anemia com risco de vida; é necessária intervenção médica para melhorar hemoglobina
Microangiopatia trombótica (p.ex. púrpura trombocitopênica trombótica /PTT ou síndrome hemolítico-urêmica/SHU) para estudos de TMO	-	evidência de destruição de glóbulos vermelhos (esquizocitose) sem consequências clínicas	evidência de destruição de glóbulos vermelhos com creatinina elevada (≤ 3 x LSN)	evidência de destruição de glóbulos vermelhos com creatinina (> 3 x LSN) que não requer diálise	evidência de destruição de glóbulos vermelhos com insuficiência renal que requer diálise e/ou encefalopatia
Ganho de peso associado a Doença venoclusiva (VOD) para estudos de TMO	< 2%	≥ 10% - < 5%	≥ 10% - < 10%	≥ 10% ou como ascite	≥ 10% ou retenção de líquido que resulta em insuficiência pulmonar

APÊNDICE VI

Eventos Complexos/Multicomponentes em TMO

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Nota: A classificação dos Eventos Complexos/Multicomponentes em transplante de medula óssea será definida no protocolo. A escala de classificação deve usar os Critérios Comuns de Toxicidade para classificar os eventos componentes específicos (eventos adversos).					
Falha de pega	ausente	leve	moderado	severo	risco de vida
Também considerar Hemoglobina, Neutrófilos/granulócitos (CAN/CAG), Neutrófilos/granulócitos (CAN/CAG) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, Plaquetas, Plaquetas para estudos de TMO, se especificado no protocolo					
Doença enxerto-versus-hospedeiro	ausente	leve	moderado	severo	risco de vida
Também considerar Fadiga, Rash/descamação associado à doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD para estudos TMO, se especificado no protocolo, Diarréia para pacientes sem colostomia, Diarréia para pacientes com colostomia, Diarréia associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, Diarréia para estudos pediátricos de TMO, se especificado no protocolo, Bilirrubina, Bilirrubina associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo.					
Complicações de infusão de <i>stem cells</i>	ausente	leve	moderado	severo	risco de vida
Também considerar Reação alérgica/hipersensibilidade, Anormalidade de condução/Bloqueio cardíaco atrioventricular, Arritmia/Disritmia nodal/juncional, Intervalo QTc prolongado (QTc > 0,48 segundos), Bradicardia sinusal, Taquicardia sinusal, Arritmias supraventriculares (fibrilação/flutter atrial/TSVP), Episódio vasovagal, Arritmia ventricular (taquicardia ventricular/trigeminismo/bigeminismo/ESV), Cardiovascular/Arritmia – Outros (Especificar, _____), Hipertensão, Hipotensão, Febre (na ausência de neutropenia, onde a neutropenia é definida como CAG < 1,0 x 10 ⁹ /l), Tremores/calafrios, Suor (diaforese), Rash/descamação, Rash/descamação associado a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, Urticária (placas de urticária), Diarréia em caso de pacientes sem colostomia, Diarréia em pacientes com colostomia, Diarréia associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, Diarréia para estudos pediátricos de TMO, se especificado no protocolo, Náusea, Vômito, Hemorragia/sangramento com trombocitopenia de grau 3 ou 4, Hemorragia/sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemoptise, Fosfatase alcalina, Bilirrubina, Bilirrubina associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, GGT, TGO, TGP, Infecção (documentada clinicamente ou microbiologicamente) com neutropenia grau 3 ou 4 (CAN < 1,0 x 10 ⁹ /l), Infecção sem neutropenia, Hipercalemia, Hipernatremia, Hipocalcemia, Nível reduzido de consciência, Convulsões, Dor abdominal, Cefaléia, Creatinina, Hemoglobínia					
Doença Venoodusiva (VOD)	ausente	leve	moderado	severo	risco de vida
Também considerar Ganho de peso associado a Doença venoodusiva (VOD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, Bilirrubina, Bilirrubina associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) para estudos de TMO, se especificado no protocolo, Nível reduzido de consciência, Dor hepática, Insuficiência renal, Aumento hepático.					

ⁱ TSVP: Taquicardia Supraventricular Paroxísticaⁱⁱ LIN: Limite Inferior do Normalⁱⁱⁱ DLN: Dentro do Limites do Normal^{iv} LSN: Limite Superior do Normal^v PTT: Púrpura Trombocitopênica Trombótica^{vi} SHU: Síndrome Hemolítico-Urêmica^{vii} TMO: Transplante de Medula Óssea^{viii} GVHD: Graft Versus Host Disease (Doença enxerto-versus-hospedeiro) RTOG: Radiation Therapy Oncology Group;^{ix} EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer^x TC: Tomografia Computadorizada^{xi} CAN: Contagem Absoluta de Neutrófilos^{xii} DL_{co}: Carbon Monoxide Diffusion Capacity (Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono)^{xiii} CPAP: Continuous Positive Airway Pressure (Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas)^{xiv} RTU: Transurethral Resection of Prostate (Ressecção Transuretral da Próstata)^{xv} DAT: Direct Antiglobulin Test (Teste de Antiglobulina Direto)^{xvi} CAG: Contagem Absoluta de Granulócitos^{xvii} ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group^{xviii} VOD: Veno-Occlusive Disease. (Doença Venoodusiva)^{xix} NCI: National Cancer Institute (Instituto Nacional do Câncer)

ANEXO 2

The Journal of **Alternative and Complementary Medicine**

Journal of Alternative and Complementary Medicine:
<http://mc.manuscriptcentral.com/jaltcompmed>

Safety, Tolerability And Kinetics Of Tryptophan Plus Thymine (TK3)



Journal:	<i>Journal of Alternative and Complementary Medicine</i>
Manuscript ID:	JACM-2010-0008
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	06-Jan-2010
Complete List of Authors:	Prestes, Julio; Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Department of Internal Medicine Monteiro, Karin; State University of Campinas, Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas Cruz, Marcelo; Hospital e Maternidade Celso Pierro Wada, Cicilia; State University of Campinas, Faculty of Medical Sciences Carvalho, João; State University of Campinas, Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas Linarelli, Maria; Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Faculty of Medical Sciences Lima, Carmen; State University of Campinas, Faculty of Medical Sciences, Department of Internal Medicine
Keywords:	nutrition, safety, toxicology
Abstract:	Objective: We investigated the safety, tolerability, and kinetics of tryptophan and thymine when administered in combination (TK3). Design: In vitro analysis of TK3 effects on cancer cell lines and human fibroblasts was performed with the purpose of anticipating possible risks. Cells in culture were exposed to TK3 and proliferation was quantified by spectrophotometry. In vivo acute toxicity was tested in Wistar rats, and consisted of a single intraperitoneal or a single oral dose of TK3 analyzed over 14 days. The sub-chronic (90-day) toxicity study involved daily administration of oral doses of TK3. Animals behavior and variations of weight were recorded. Laboratory studies and detailed necropsies were performed. Tolerability and kinetics of TK3 were analyzed in volunteers, who were randomized to one of the two treatments: a single oral dose of tryptophan followed by a single oral dose of TK3 one week later, or the reverse sequence. Toxicity of TK3 was analyzed on blood samples. Plasma tryptophan and TK3 levels were measured by liquid chromatography. Location: Campinas, São Paulo, Brazil. Results: No cytotoxicity in cells and no

Anexo 2

	adverse effects in rats were observed after exposure to TK3. Tryptophan and TK3 were well tolerated by volunteers. The kinetics of TK3 was similar to that of tryptophan alone in these individuals. Conclusions: TK3 was feasible and safe to be administered to humans at the analyzed doses. Additional studies of nutritional supplementation of TK3 in patients with depression and cancer under chemotherapy are required to investigate the benefits reported by the informal use.



For Peer Review

Anexo 2

Original Article

Safety, Tolerability And Kinetics Of Tryptophan Plus Thymine (TK3)

Júlio C. Prestes, MD.^{1,3}; Karin M. Monteiro, B.Sc.^{3,4}; Marcelo R. S. Cruz, MD.¹; Cicília Y. Wada, Ph.D.³; João E. Carvalho, Ph.D.^{2,4}; Maria C. B. Linarelli, B.Sc.²; Carmen S. P. Lima MD., Ph.D.³

¹Hospital e Maternidade Celso Pierro, ²Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP); ³Faculdade de Ciências Médicas, ⁴Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Campinas, São Paulo, Brazil

Running title: Safe administration of TK3

Anexo 2

Abstract

Objective: We investigated the safety, tolerability, and kinetics of tryptophan and thymine when administered in combination (TK3). **Design:** *In vitro* analysis of TK3 effects on cancer cell lines and human fibroblasts was performed with the purpose of anticipating possible risks. Cells in culture were exposed to TK3 and proliferation was quantified by spectrophotometry. *In vivo* acute toxicity was tested in Wistar rats, and consisted of a single intraperitoneal or a single oral dose of TK3 analyzed over 14 days. The sub-chronic (90-day) toxicity study involved daily administration of oral doses of TK3. Animals behavior and variations of weight were recorded. Laboratory studies and detailed necropsies were performed. Tolerability and kinetics of TK3 were analyzed in volunteers, who were randomized to one of the two treatments: a single oral dose of tryptophan followed by a single oral dose of TK3 one week later, or the reverse sequence. Toxicity of TK3 was analyzed on blood samples. Plasma tryptophan and TK3 levels were measured by liquid chromatography. **Location:** Campinas, São Paulo, Brazil. **Results:** No cytotoxicity in cells and no adverse effects in rats were observed after exposure to TK3. Tryptophan and TK3 were well tolerated by volunteers. The kinetics of TK3 was similar to that of tryptophan alone in these individuals. **Conclusions:** TK3 was feasible and safe to be administered to humans at the analyzed doses. Additional studies of nutritional supplementation of TK3 in patients with depression and cancer under chemotherapy are required to investigate the benefits reported by the informal use.

Keywords: Tryptophan plus thymine, TK3, Safety, Tolerability, Kinetics

Anexo 2

Introduction

The growing use of vitamin, mineral, and nutritional supplements has become an important issue in the last decades. While deficiencies in such nutrients can be harmful to health, conflicting claims have been made about the health benefits of such supplements ^{1,2}.

Tryptophan is an essential aminoacid and a precursor of molecules that are physiologically important, including serotonin (5-hidroxitriptamina), kynurenine derivatives, nicotinic acid, and melatonin (molecules that modulate physiological and psychological processes) ³⁻⁶. In fact, tryptophan seems to improve symptoms of patients with depression ⁷. The major route of tryptophan metabolism is the kinurenine pathway ⁸, which is initiated by the tryptophan pyrrolase, an enzyme induced by tryptophan ⁹, leading to 5-hidroxitriptamina synthesis ¹⁰⁻¹¹. The wide role tryptophan derivatives play in human physiology can be disrupted by decreased dietary intake of its aminoacid substrate ¹¹. Despite the potential benefits of the aminoacid in mood of humans, its optimal therapeutic doses and side effects remain to be determined ⁹.

On the other hand, the benefits of dietary nucleotide thymine include the synthesis of lipoprotein and phospholipids during the neonatal period ¹²⁻¹⁴. Previous studies have also investigated how both endogenous and exogenous agents such as reactive oxygen species (ROS) affect the cell integrity between thymine and adenine or guanine basis ¹⁵. The vital role of nucleotides in cell integrity ^{16,17} and longevity in animals ¹⁸ has also been described. Preclinical models suggest that supplementation with thymine diminishes the cytotoxic effects of chemotherapeutic agents: 5-fluorouracil in murine erythroleukemic cells ¹⁹, and methotrexate in human cancer cell lines ²⁰ and in metastatic cancer patients ²¹. However, little is known about its toxicity in humans when administrated as a nutritional supplement.

Anexo 2

Here we investigated the safety, tolerability and kinetics of TK3 (tryptophan in association with thymine) in cell lines, rats and humans, and discussed the possibility of using TK3 in future clinical trials of cancer and depressive patients.

Materials and Methods

Chemicals

TK3 as a powder was kindly donated by Lavilabor Produtos Naturais Ltda (Holambra II, Brazil). The powder was diluted in NaCl 0.9% saline solution (10 mL/kg) prior to use in experiments with cell lines and animals. Tablets containing 1,050 mg of tryptophan plus 1,050 mg of thymine were administered to humans. All other chemicals used were purchased from standard commercial suppliers and were of analytical grade quality (p.a.).

Cancer cell lines, fibroblasts, animals, and humans

Tumor human cell lines UACC-62 (melanoma), MCF-7 (breast), NCI-H460 (lung, non-small cells), OVCAR-3 (ovarian), K562 (acute leukemia), OVCAR-03 (ovary), PC-3 (prostate), HT-29 (colon), 786-O (renal), and NCI-ADR/RES (ovary expressing multiple drug resistance phenotype) were kindly provided by the National Cancer Institute (NCI, Bethesda, USA). Stock cultures were grown in a medium containing 5 mL of RPMI 1640 and supplemented with 5% of fetal bovine serum (Gibco BRL Technologies, Carlsbad, California, USA). Confluent primary human fibroblasts (FH) were kindly donated by Allergisa Pesquisa Dermato-Cosmética Ltda (Campinas, Brazil). Stock cultures were grown in a medium containing 10 mL of RPMI 1640 and supplemented with 10% of fetal bovine serum (Gibco BRL Technologies, Carlsbad, California, USA) at 37°C, 5% of CO₂ in air. Gentamicine (50 Greek mg/mL) was added to the experimental cultures.

Anexo 2

Healthy adult (200-250g) male (total of 75) and female (total of 50), nulliparous, non-pregnant Wistar rats (*Rattus norvegicus*) acquired from the experimental animal center (CEMIB) of the Universidade Estadual de Campinas were used. During maintenance period (at least 7 days prior to the study) all animals were group housed in polycarbonate cages, under a climate-controlled environment ($22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ and relative humidity 30-70%) and a 12-hour light/dark cycle. The animals had access to unlimited supplies of conventional standard pelletized laboratory diet Nuvilab[®] (Colombo, Brazil) and water. Animal-welfare guidelines were followed (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 1996; International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985). The protocols employed are in agreement with ethical principles in animal research adopted by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). Also, criteria for taking the decision of submitting the moribund animals (or those obviously in pain or showing signs of severe and enduring distress) to euthanasia was according to the OECD Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Those animals were considered in the interpretation of the test results in the same manner as animals that died on test.

Healthy adult volunteers (9 females, 11 males; median age 24 years; age range: 18 to 41 years; median body mass index 23.1; body mass range: 19.9 to 28.9) participated in this study. The protocol was approved by the Institutional Review Board of the Pontifícia Universidade Católica de Campinas; individuals provided written informed consent. Volunteers underwent complete medical history and physical examination. A negative serum pregnancy test was required for females. Individuals with neurological, cardiac, pulmonary, gastrointestinal, renal, hepatic, or hematologic disorders were excluded from participation, as were those under regular use of alcohol or medications that could possibly interact with TK3.

Anexo 2

“In vitro” exposure to TK3

Cells in 96-well plates (100 Greek cells/well) were exposed to various concentrations (0.25, 2.5, 25.0, and 250.0 Greek g/mL) of doxorubicin (positive control) TK3 in DMSO (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) at 37°C, 5% of CO₂ in air for 48 hours. The final concentration of DMSO did not affect cell viability. Then, a 50% solution of trichloroacetic acid (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) was added. After incubation for 30 min at 4°C, washing and drying of the plates, cell proliferation was determined by spectrophotometric quantification (540 nm) of the cellular protein content using sulforhodamine B (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) assay²²⁻²⁴.

Exposure of rats to TK3

Twenty male Wistar rats were exposed to a single intraperitoneal injection of 2,000 mg/kg of TK3 in acute exposure 1 (AE2000) (n=10) and to a single oral administration of 5,000 mg/kg of TK3 (n=10), using suitable intubation cannulas (gavage needles); in acute exposure 2 (AE5000). Five additional male rats receiving no treatment were used as negative control (“satellite”). In AE2000 and AE5000 studies, all animals were closely observed for the first 30 minutes and again 4 hours after the administration of substances. Next, they were submitted to single daily detailed clinical evaluations, including weight control, for 14 days. An observer unaware of the treatments recorded all data related to the study. At the end of the observation period (14 days), all animals from both acute studies were humanely euthanized and subjected to a detailed gross necropsy. The kidneys, liver, adrenals, stomach, thymus, heart, spleen, pancreas, gonads, and bladder were weighed, and fixed in 10% neutral buffered formalin. Tissues were trimmed into cassettes, processed, and stained with hematoxylin and eosin for light microscopic evaluation.

Anexo 2

In the group submitted to sub-chronic exposure (SCE), both males (n=30) and females (n=30) were exposed to daily oral administrations of 100, 300, and 1,000 mg/kg (dose per group) of TK3, 5 times per week, for 13 weeks. The doses of TK3 for the SCE studies were selected on the basis of the acute doses. Oral administrations were performed with the help of suitable intubation cannulas (gavage needles). Two control groups (n=40) received only placebo (0.9% NaCl saline solution) and no treatment at all (satellite group). The descending sequence of dose levels was selected in the attempt to demonstrate a dosage-related response as well as no-observed-adverse effects at the lowest dose level (NOAEL). Sixteen hours before the oral TK3 administration, all animals were deprived of commercial diet, having free access to drinking water. Similarly, daily clinical evaluations were performed by a unaware observer and recorded with special attention to the changes in skin, fur, eyes, mucous membranes, occurrence of secretions and excretions and autonomic activity, changes in gait, posture, and response to handling as well as presence of any bizarre behavior. At the end of the experimental period (90 days), sensory reactivity to stimuli of different types (e.g., auditory and proprioceptive stimuli), assessment of grip strength, and motor activity assessment were performed. In addition, animals were weighed once a week. In a sequence, under intraperitoneal anesthesia (sodium phenobarbital, 100 mg/kg) blood samples were obtained from retro orbital plexus and the following parameters were analyzed: red blood cell, hemoglobin concentration, white blood cell, neutrophil, and platelet counts. The analyses were performed using the Beckmann Coulter® Ac.T diff TIME Analyzer Beckmann Coulter® A^c.T diffTM Analyser (Fullerton, USA). Serum creatinine, aspartate aminotransferase and alaline aminotransferase were measured before and at the end of the study to investigate toxic effects in kidney and liver. All animals in the SCE study were subjected to a necropsy to collect vital organs for subsequent histopathologic evaluation.

Anexo 2

Human exposure to TK3

Healthy volunteers were randomized in two groups: a single oral dose of tryptophan followed 1 week later by a single oral dose of TK3, or the reverse sequence. Fasting individuals were admitted to the hospital at 7 a.m., and received their assigned treatment with 200 mL water. Blood samples of 4.5 mL were taken in citrate-containing tubes from the radial vein at times: 0, 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes after substance (tryptophan or TK3) administration. Food ingestion was not allowed before sampling was finished, and heart rate and blood pressure were monitored during this time. Plasma of blood samples was stored at -20°C until use.

Plasma tryptophan, thymine, and TK3 levels were obtained by high-efficiency liquid chromatography (HPLC) ²⁵⁻²⁸. The parameters of interest were the area under the concentration *versus* time curve (AUC in $\mu\text{g h/mL}$) between times 0 and t (AUC_{0-t}), where t is the time corresponding to the last detectable concentration using the trapezoidal method; the maximum concentration (C_{max} , in ng/mL) and the time to C_{max} (T_{max}); the elimination rate (k_{el} , in h^{-1}), obtained as the constant angular of the least-squares regression line adjusted to the natural logarithms of the AUC between time 0 and infinity ($\text{AUC}_{0-\infty}$, estimated as $\text{AUC}_{0-\infty}=\text{AUC}_{0-t}+C_t/k_{\text{el}}$, where C_t is the last concentration obtained experimentally at time t), and elimination half-life in hours ($t_{1/2}$), estimated as $t_{1/2}=(\log_2)/k_{\text{el}}$.

Measurements of red blood cell, hemoglobin concentration, white blood cell, neutrophil, and platelet counts, as well as serum creatinine, aspartate aminotransferase and alaline aminotransferase, were performed before the study entry and at the end of the study.

Anexo 2

Statistical analysis

The means \pm standard deviation of values obtained in rats were compared by the analysis of variance (ANOVA) and Duncan's test. Statistical analyses of AUC_{0-t} and C_{max} were done using mixed model analysis of variance (ANOVA) looking for multiplicative effects to verify the effects of sequence, period, and formulation as fixed effects and subjects as random variables in the comparison between tryptophan and TK3. A 5% significance level was chosen for hypothesis testing in the ANOVA, except when testing for the effect of sequence, in which case a 10% level was used. ANOVA also allowed estimation of Greek σ_e and Greek σ_s , which represent the intra and inter-individual standard deviations, respectively, which were necessary for calculating the variance-covariance matrix of tryptophan and TK3. The sum of variances represented the supposedly equal variances for tryptophan and TK3, and Greek σ_{ss}^2 represented the covariance between tryptophan and TK3. The unpaired t-test and tukey test were used to compare intra-individual values of laboratory analyses performed before and after TK3 administration in volunteers. All statistical analyses were done using Minitab® Statistical Software (State College, Pennsylvania, USA, version 15).

Anexo 2

Results

“In vitro” exposure to TK3

Figures 1A and 1B present the effects of doxorubicin (positive control) and TK3 exposures, respectively, on human cancer cell lines and fibroblasts. Both plots correlate the concentration-dependent effect over cell proliferation. Values between 100 and 0% indicate presence of growth that may be inhibited, stable, or proliferating whereas values below the zero line represent the protein content value at the beginning of exposure to the test substance and indicate cell death. Note that cell growth was inhibited when in presence of doxorubicin but not when cells were exposed to TK3.

Effects of acute TK3 exposure in rats

In the AE2000 group, the experimental animals presented severe lethargy approximately 15 minutes after the intraperitoneal administration of 2,000 mg/kg of TK3 and lasted for about 1 to 2 hours. After that, they gradually returned to the normal state of alertness and no further abnormal sign was noticed during the 14 days of observation. In contrast, no change was observed on the animals’ behavior during the complete experimental period in the AE5000 group. In both acute studies (AE2000 and AE5000), all animals gained weight but with no statistical difference from the placebo and satellite group (Figure 2). Similarly, for both forms of administration (intraperitoneal and oral), no significant difference was observed on food consumption when compared to the satellite group. No unscheduled deaths occurred in the AE2000 and AE5000 groups.

Anexo 2

Effects of sub-chronic TK3 exposure in rats

At the end of the study with the SCE group, there was no difference between treated and control groups during the evaluation of sensory reactivity to stimuli of different types, namely grip strength and motor activity. No significant differences on body weight gain were observed in males. After 90 days, however, females presented statistical difference in both lowest and intermediate doses (100 and 300 mg/Kg), gaining more weight than both control groups (Figure 2). No significant difference was observed on food consumption during the whole experimental period. No unscheduled deaths occurred in the SCE study.

The mean values of hematological and biochemical measurements of rats included in the study are presented in Table 1. A number of significant differences in hematological and biochemical values were observed between treated and control groups. However, the majority of these values were situated within the normal range of reference. No relevant histopathological findings were observed: all organs revealed normal histological appearance, with no malformation or hyperplasia.

Effects of TK3 exposure in humans

Tryptophan and TK3 were well tolerated by all volunteers. No toxicity was found in study (Table 3). Figure 3 depicts the mean plasma levels of single-agent tryptophan administered alone or as part of TK3 and thymine, whereas Table 3 shows the corresponding kinetics parameters. The kinetics of tryptophan as part of TK3 was similar to the kinetics of tryptophan alone despite the fact that tryptophan C_{\max} and ASCO-t showed an increment in the combination setting in about 8.25 and 10.35% respectively, but without statistical significance ($p=0.35$ and $p=0.40$, respectively).

Anexo 2

Discussion

We investigated in this study the effects and kinetics of tryptophan plus thymine (TK3) in tumor cell lines, fibroblasts, Wistar rats and health volunteers, with the purpose of verify whether the formulation may be administered to humans.

Our interest in the combination of tryptophan plus thymine was initially based on reports in medical literature about their potential effects as single agents in human mood^{6-8,11} and cell protection during chemotherapy¹⁹⁻²¹, respectively. Because depression²⁹⁻³¹ and cytotoxicity³² are common events in cancer patients under treatment, with consequent and relevant decrease in quality of life, the possibility of using a unique oral nutritional supplementation that may be effective for both symptom and signal is obviously welcome in medical services in general. Our interest in this issue increased even more when some of our patients with various distinct types of tumor refereed that experienced substantial weight gain and improvement in mucositis during treatment with chemotherapy and radiotherapy, and spontaneous supplementation of TK3.

We initially observed in this study that TK3, at tested doses, did not inhibited the grow of tumor cells and fibroblasts. In addition, we found no relevant changes in rats' behavior, food consumption, weight, sensory reactivity to stimuli, motor activity, and hematological and biochemical values after acute (intraperitoneal or oral) or sub-chronic (oral, different doses) exposition to TK3. We also realized that all organs and tissues of rats treated with TK3 revealed normal histological appearance. Finally, we observed that the kinetics of tryptophan as part of TK3 was similar to the kinetics of tryptophan alone, which had already been used in treatment of humans^{2,7,8}.

Anexo 2

Together, these results provide for the first time a pre-clinical data on the non-hazardous properties of TK3, and allow it to be ranked and classified according to the Globally Harmonized System (GHS) for the classification of chemicals which may cause toxicity, and to be used in clinical trials to investigate its effects on mood and cell protection in cancer patients under chemotherapy, as we planned do conduct in our service.

Conclusions

TK3 is feasible and safe to be administered to humans at the analyzed doses. Additional studies of nutritional supplementation of TK3 in patients with depression and cancer under chemotherapy are required to investigate the potential benefits reported by the informal use.

Disclosure Statement

No competing financial interest exist

Anexo 2

References

1. Kurpad AV. The requirements of protein & amino acid during acute & chronic infections. Indian J Med Res 2006;124:129–148.

2. Thompson J. Vitamins, minerals and supplements: part three. Community Pract 2005; 78:407-408.

3. Oldendorf WH. Certain aspects of drug distribution to brain. Adv Exp Med Biol 1976; 69: 103–109.

4. Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. Eur J Pharmacol 1999;375:87–100.

5. Mysliwiec P, Pawlak D. Kynurenic pathway in health and disease. Postepy Hig Med Dosw 2000;54:239–252.

6. Russo S, Kema IP, Bosker F, Haavik J, Korf J. Tryptophan as an evolutionary conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. World J Biol Psychiatry 2009;10(4):258–268.

7. Green AR, Aronson JK. Metabolism of an oral tryptophan load III: effect of a pyridoxine supplement. Br J Clin Pharmacol 1980;10:617–619.

8. Neumeister A. Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand? Psychopharmacol Bull 2003;37:99–115.

9. Hagen E, Werner S. On the ultrastructure of the nervous system of the skin. Verh Anat Ges 1966;61:277–288.

10. Knox WE, Auerbach VH. The hormonal control of tryptophan peroxidase in the rat. J Biol Chem 1955;214:307–313.

Anexo 2

11. Young SN, Tsang D, Lal S, Sourkes TL. Changes in the tryptophan content of excised human cerebral cortex. *J Neurochem* 1977;28:439–440.
12. Naber N, Purcell TJ, Pate E, Cooke R. Dynamics of the nucleotide pocket of myosin measured by spin-labeled nucleotides. *Biophys J* 2007;92:172–184.
13. Carver JD, Stromquist CI. Dietary nucleotides and preterm infant nutrition. *J Perinatol* 2006;26:443–444.
14. Sanchez-Pozo A, Morillas J, Molto L et al. Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. *Pediatr Res* 1994;35:112–116.
15. Xerri B, Morell C, Grand A et al. Radiation-induced formation of DNA intrastrand crosslinks between thymine and adenine bases: A theoretical approach. *Org Biomol Chem* 2006;4:3986–3992.
16. Cooke MS, Robson A. Immunochemical detection of UV-induced DNA damage and repair. *Methods Mol Biol* 2006;314:215–228.
17. Plosky B, Samson L, Engelward BP et al. Base excision repair and nucleotide excision repair contribute to the removal of N-methylpurines from active genes. *DNA Repair (Amst)* 2002;1:683–696.
18. Sonoda T, Tatibana M. Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. *Biochim Biophys Acta* 1978;521:55–66.
19. Elstein KH, Mole ML, Setzer RW et al. Nucleoside-mediated mitigation of 5-fluorouracil-induced toxicity in synchronized murine erythroleukemic cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;146:29–39.
20. Van Mouwerik TJ, Pangallo CA, Willson JK, Fischer PH. Augmentation of methotrexate cytotoxicity in human colon cancer cells achieved through inhibition of thymidine salvage by dipyridamole. *Biochem Pharmacol* 1987;36:809–814.

Anexo 2

21. Ensminger WD, Frei E, 3rd. The prevention of methotrexate toxicity by thymidine infusions in humans. *Cancer Res* 1977;37:1857–1863.

22. Skehan P, Storeng R, Scudiero D et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1107–1112.

23. Gottrup F, Jorgensen B, Karlsmark T et al. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: a randomized, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair Regen* 2008;16:615–625.

24. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 813–823.

25. Ito T, van Kuilenburg AB, Bootsma AH et al. The application of HPLC/ESI tandem mass spectrometry on urine-soaked filter-paper strips for the screening of disorders of purine and pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:434–437.

26. Wang QP, Tang AG. Rapid analysis of tryptophan in serum by high performance liquid chromatography with fluorescence detection]. *Se Pu* 2002;20:52–55.

27. Shimelis O, Giese RW. Nuclease P1 digestion/high-performance liquid chromatography, a practical method for DNA quantitation. *J Chromatogr A* 2006;1117:132–136.

28. Tcherkas YV, Kartsova LA, Krasnova IN. Analysis of amino acids in human serum by isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr A* 2001;913:303–308.

29. Slovacek L, Slovackova B, Slanska I et al. Cancer and depression: a prospective study. *Neoplasma* 2009;56:187–193.

30. Herlofson BB, Norman-Pedersen K, Redfors M, Fossa SD. Oral mucosal side effects of cytotoxic chemotherapy of testicular cancer. A retrospective study. *Eur J Oral Sci* 1997; 105:523–526.

Anexo 2

31. Frick E, Tyroller M, Panzer M. Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: a cross-sectional study in a community hospital outpatient centre. Eur J Cancer 2007;16(2):130-136.
32. Snyderman D, Wynn D. Depression in cancer patients. Prim Care 2009;36(4):703-719.

Address for correspondence

Carmen Silvia Passos Lima

Department of Internal Medicine

Faculty of Medical Sciences

State University of Campinas

Rua Alexander Fleming no 181

Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

Distrito de Barão Geraldo

Campinas, São Paulo, Brazil

Cep: 13083-970; Phone and Fax: +55-19-3521 7496

E-mail: carmenl@fcm.unicamp.br

Anexo 2

Table 1. Terminal laboratory values of male and female Wistar rats orally treated with TK3 and control for 90 days.

RBC males-ANOVA: $F_{(4,45)}=7.15$ $p<0.001$, Duncan's test $*p<0.05$ $**p<0.001$; HB males-ANOVA: $F_{(4,45)}=17.55$ $p<0.001$, Duncan's test $*p<0.05$ $**p<0.001$; WBC males-ANOVA: $F_{(4,45)}=5.79$ $p<0.001$, Duncan's test $*p<0.01$; creatinine males-ANOVA: $F_{(4,45)}=18.56$ $p<0.001$, Duncan's test $*p<0.001$; albumin males-ANOVA: $F_{(4,45)}=70.63$ $p<0.001$, Duncan's test $*p<0.001$; AST males-ANOVA: $F_{(4,45)}=7.80$ $p<0.001$, Duncan's test $*p<0.001$; HB females-ANOVA: $F_{(4,40)}=3.10$ $p<0.05$, Duncan's test $*p<0.05$; creatinine females-ANOVA: $F_{(4,45)}=2.31$ $p<0.05$, Duncan's test $*p<0.01$; ALT females-ANOVA: $F_{(4,45)}=3.87$ $p<0.01$, Duncan's test $*p<0.01$

Group	RBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	HB (g/dL)	WBC ($\text{n}^\circ/\mu\text{L}$)	Neutro (%)	PC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Creatinine (mg/dL)	Albumin (g/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)
Males									
100	9.1 \pm 483.00	15.2 \pm 0.60	8.5 \pm 1670.6	15.7 \pm 6.43	699.7 \pm 132.08	0.64 \pm 0.08*	3.4 \pm 0.20*	135.1 \pm 32.75*	42.4 \pm 14.68
300	9.6 \pm 218.96*	15.9 \pm 0.60*	11.2 \pm 1400.7*	16.0 \pm 3.92	756.8 \pm 102.87	0.61 \pm 0.07*	4.4 \pm 0.31*	82.9 \pm 21.46	31.1 \pm 9.17
1000	9.7 \pm 317.18**	17.4 \pm 0.71**	11.8 \pm 3518.2*	20.5 \pm 5.20	725.1 \pm 88.93	0.69 \pm 0.05*	3.3 \pm 0.19*	102.1 \pm 15.01	37.8 \pm 12.50
Placebo	8.9 \pm 441.57	15.3 \pm 1.02	9.2 \pm 1004.8	17.4 \pm 2.24	758.7 \pm 89.83	0.61 \pm 0.03*	4.7 \pm 0.23*	103.6 \pm 11.39	36.9 \pm 4.88
Females									
100	8.5 \pm 124.58	14.8 \pm 0.41*	9.1 \pm 1.045.7	17.1 \pm 5.10	768.7 \pm 114.60	0.60 \pm 0.04	3.4 \pm 0.24*	81.7 \pm 20.53	37.3 \pm 16.04
300	8.3 \pm 211.81	14.3 \pm 0.45	9.3 \pm 1.758.1	22.4 \pm 5.37	774.9 \pm 102.10	0.62 \pm 0.04	4.2 \pm 0.33	96.7 \pm 54.35	45.8 \pm 14.52
1000	7.9 \pm 329.70*	13.9 \pm 0.53	8.3 \pm 9.10.2	17.7 \pm 4.22	779.4 \pm 182.90	0.66 \pm 0.07*	3.5 \pm 0.32*	81.7 \pm 14.93	40.4 \pm 6.58
Placebo	8.3 \pm 404.62**	14.4 \pm 0.62	9.1 \pm 1.250.0	18.0 \pm 4.84	798.9 \pm 76.23	0.61 \pm 0.03	4.7 \pm 0.40*	91.4 \pm 22.61	40.0 \pm 9.32

RBC: red blood cell, HB: hemoglobin, WBC: white blood cell, Neutro: neutrophil, PC: platelet, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

Anexo 2

Table 2. Mean values and standard deviations of laboratory findings of 20 volunteers before and after treatment with TK3.

Group	RBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	HB (g/dL)	WBC ($\text{n}^0/\mu\text{L}$)	Neutro (%)	PC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Creatinine (mg/dL)	Albumin (g/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)
Males									
Pre-TK3	5.2 ± 0.4	15.3 ± 0.97	6.1 ± 1.13	56 ± 7	234 ± 52	0.85 ± 0.19	4.3 ± 0.12	25.7 ± 7.1	31.5 ± 14
Post-TK3	4.9 ± 0.3	14.7 ± 0.83	6.9 ± 1.2	60 ± 7.1	222 ± 38.6	0.97 ± 0.16	4.2 ± 0.17	29.6 ± 12.15	30.4 ± 10
p value	0.20	0.31	0.41	0.47	0.16	0.32	0.12	0.05	0.14
Females									
Pre-TK3	4.6 ± 0.46	13.0 ± 1.06	8.1 ± 1.96	58 ± 12.25	289 ± 41.37	0.81 ± 0.11	4.0 ± 0.17	16.4 ± 3.24	14.1 ± 5.2
Pos-TK3	4.3 ± 0.4	12.2 ± 1.1	8.5 ± 2.16	62 ± 8.83	269 ± 52.1	0.72 ± 0.12	3.9 ± 0.2	15.3 ± 2.65	15.2 ± 3.6
p value	0.31	0.41	0.37	0.47	0.5	0.38	0.36	0.28	0.16

RBC: red blood cell, HB: hemoglobin, WBC: white blood cell, Neutro: neutrophil, PC: platelet, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

Anexo 2

Table 3. Kinetics parameters from mean concentration curves of tryptophan (R1), tryptophan as part of the TK3 combination (T1), and thymine obtained by high-efficiency liquid chromatography (T2) in 20 healthy volunteers.

Treatment	T _{max}	ASCO-t	C _{max}	Kel (h ⁻¹)	ASCO _∞	t _{1/2} (h)	LASCO-t
Tryptophan (R1)	1	10.76	7.37	0.46	20.85	1.50	2.38
Tryptophan in TK3 (T1)	1	11.86	9.15	0.55	21.50	1.26	2.47
Thymine (T2)	1	19.55	13.62	0.27	58.86	2.61	2.97

T_{max} time to C_{max}, ASCO-t area under the curve *versus* time, from time 0 to the last concentration measured, C_{max} maximum concentration (C_{max}, in ng/ml), Kel (h⁻¹) elimination coefficient, ASCO_∞ area under the curve from time 0 to infinite, t_{1/2} (h) half life time, LASCO-t natural log from area under the curve *versus* t (from 0 to t)

Anexo 2

Figure 1. Effects of doxorubicin (positive control) (A) and TK3 (B) exposures on UACC-62 (melanoma), MCF-7 (breast), NCI-H460 (lung, non-small cells), OVCAR-3 (ovary), K562 (acute leukemia), PC-3 (prostate), HT-29 (colon), 786-O (renal) and NCI-ADR/RES (ovary expressing multiple drug resistance phenotype) human cancer cell lines and F (fibroblasts). Note that doxorubicin exposure inhibits the growth of human cancer cell lines. In contrast, human cancer cell lines and fibroblasts proliferate in cultures containing TK3

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Anexo 2

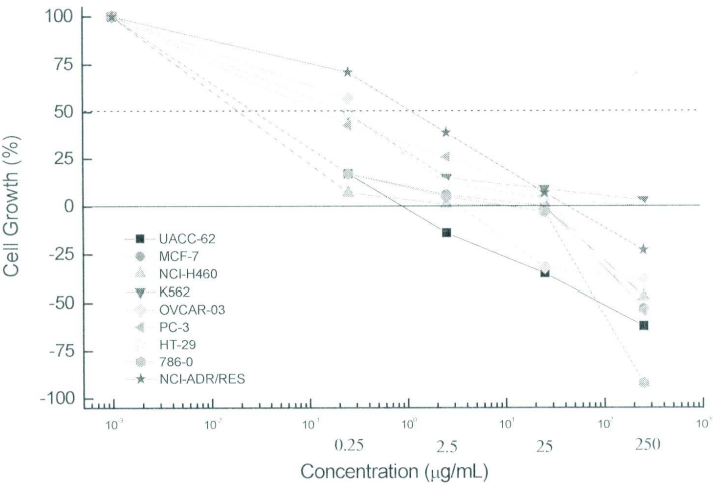
Figure 2. Effect of acute and 90-day repeated dose oral administration of TK3 in adult Wistar rats. (A): body weight gain after both oral and intraperitoneal administration of TK3 (ANOVA: $F_{(4.55)}=1.08$, $p<0.51$; Duncan's test, $*p<0.53$), (B): body weight gain of female adult rats after 90-day repeated dose oral administration. (ANOVA: $F_{(4.55)}=2.48$, $p<0.17$; Duncan's test, $*p<0.05$) and (C): body weight gain of male adult rats after 90-day repeated dose oral administration (ANOVA: $F_{(4.55)}=1.08$, $p<0.56$; Duncan's test, $*p<0.53$)

Anexo 2

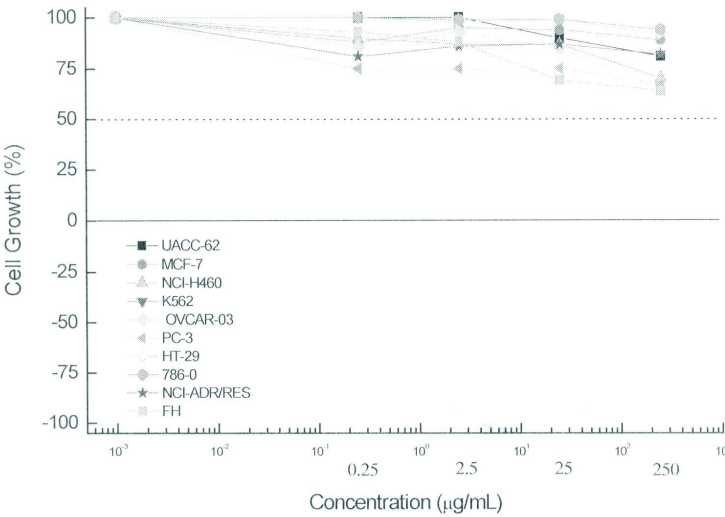
Figure 3. Mean concentration curves (ng/mL) over the time (h) of tryptophan administered alone (R1), tryptophan (T1) as part of the TK3 combination, and thymine (T2) also as part of TK3 combination in 20 healthy volunteers

For Peer Review

Anexo 2



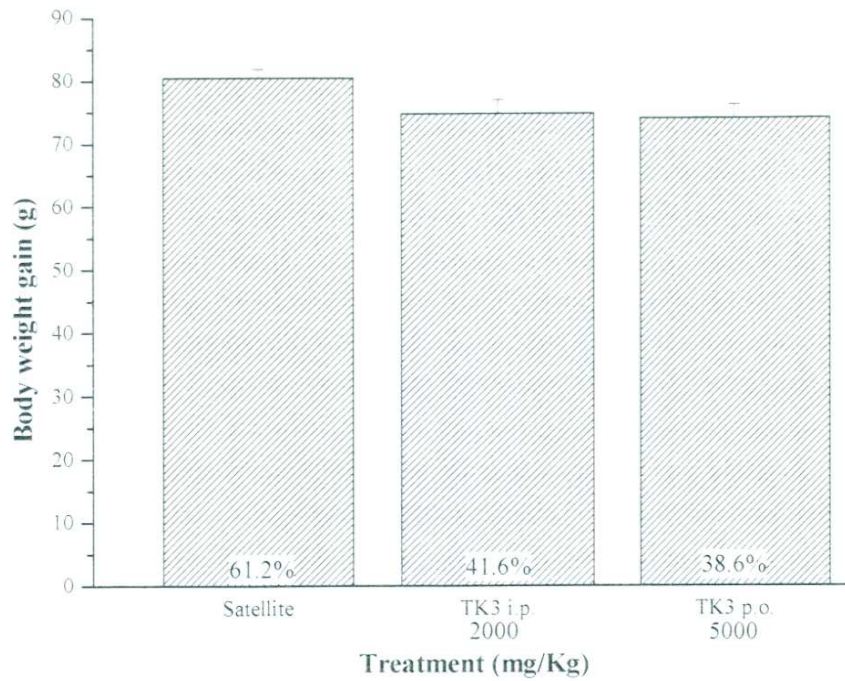
A



B.

139x207mm (300 x 300 DPI)

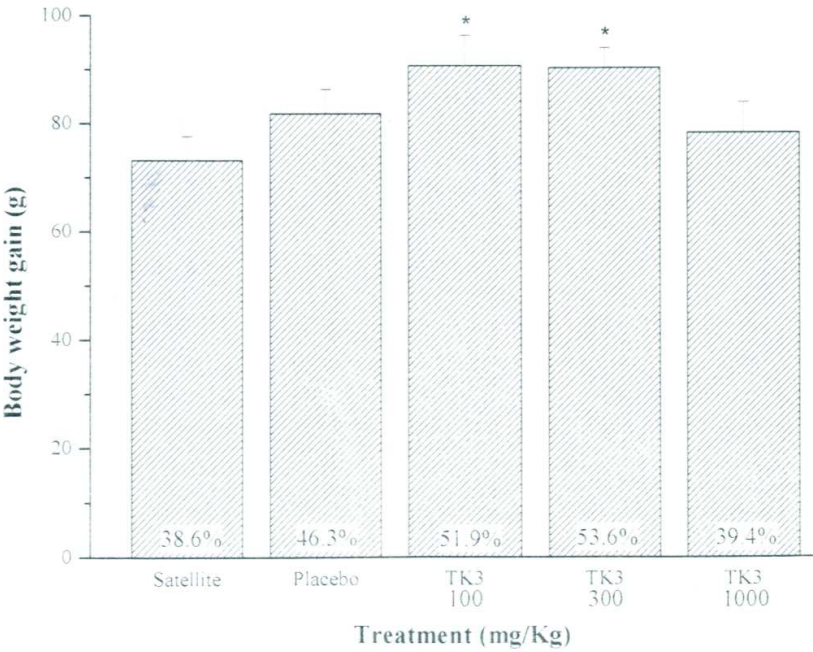
Anexo 2



A

93x75mm (300 x 300 DPI)

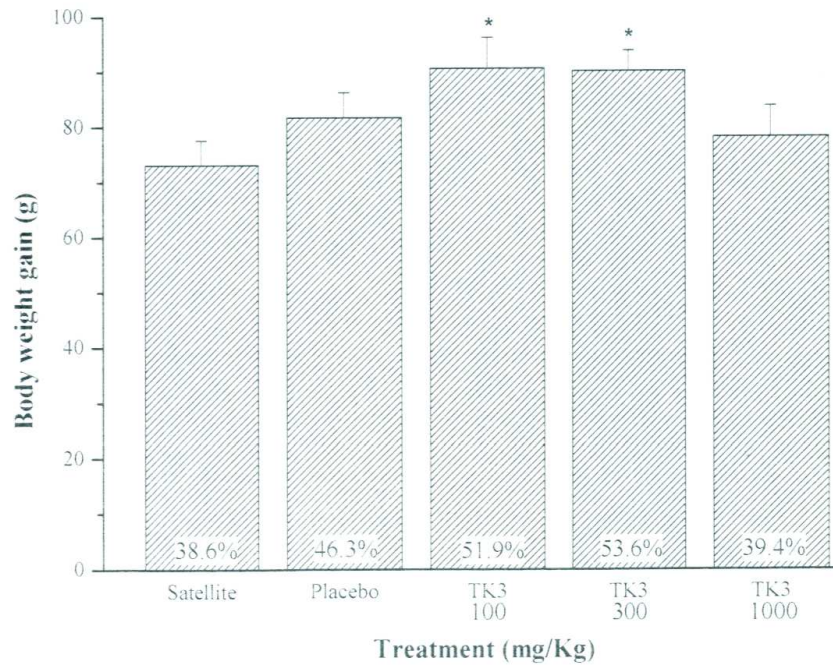
Anexo 2



B

104x94mm (300 x 300 DPI)

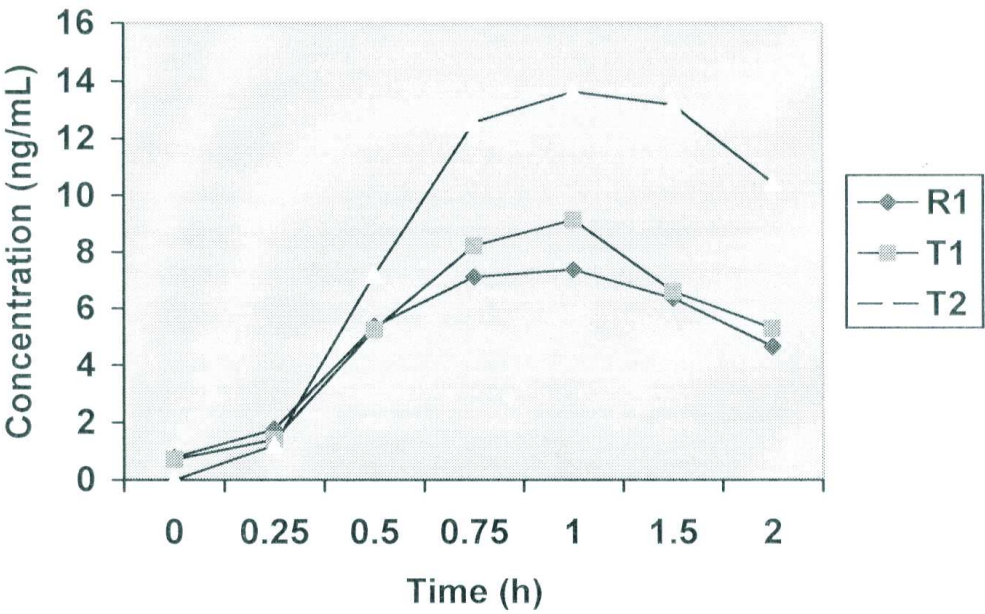
Anexo 2



C

108x106mm (300 x 300 DPI)

Anexo 2



116x72mm (300 x 300 DPI)

ANEXO 3



Anexo 3

Andamento do projeto - CAAE - 1058.0.147.000-

05

Título do Projeto de Pesquisa

"Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do suplemento nutricional denominado "TK3", via oral, na redução dos efeitos colaterais e toxicidade apresentada por pacientes com diferentes tipos de câncer e recebendo tratamento quimioterápico específico"

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	16/12/2005 16:22:12	16/12/2005 16:23:20		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	16/12/2005 16:16:12	Folha de Rosto	FR81701	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	16/12/2005 16:22:12	Folha de Rosto	1058.0.147.000-05	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	16/12/2005 16:23:20	Folha de Rosto	636/05	CEP

 Voltar

ANEXO 4

Anexo 4

Andamento do projeto - CAAE - 0318.0.146.000-

06

Título do Projeto de Pesquisa

ESTUDO PROSPECTIVO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, CONTROLADO POR PLACEBO, PARA AVALIAR A EFICÁCIA E A TOLERABILIDADE DE SUPLEMENTO NUTRICIONAL DENOMINADO TK3, VIA ORAL, NA REDUÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS E TOXICIDADE APRESENTADA POR PACIENTES COM DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER E RECEBENDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ESPECÍFICO

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	08/08/2006 14:34:48	28/09/2006 13:53:44		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	07/08/2006 14:49:55	Folha de Rosto	FR103412	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	08/08/2006 14:34:48	Folha de Rosto	0318.0.146.000-06	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	28/09/2006 13:53:44	Folha de Rosto	449/2006	CEP

 Voltar

ANEXO 5



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: “Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do suplemento nutricional denominado “TK3”, via oral, na redução dos efeitos colaterais e toxicidade apresentada por pacientes com diferentes tipos de câncer e recebendo tratamento quimioterápico específico.”

Participação:

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa que será realizado no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas (UNICAMP) e do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC-Campinas). Antes de concordar em participar, você precisa saber os objetivos, benefícios e riscos envolvidos para tomar uma decisão consciente. Chamamos isto de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Assim, leia atentamente as informações a respeito do estudo que está sendo proposto e faça qualquer pergunta que desejar, para o médico ou membro da equipe. É importante que você tenha todas as informações possíveis sobre esta pesquisa. Você também pode conversar com uma pessoa de sua confiança, que pode ser um amigo ou parente, antes de tomar qualquer decisão.

Depois que você tiver compreendido todos os objetivos e procedimentos do estudo e tiver todas as perguntas respondidas você deverá assinar este termo, para mostrar que concordou em participar do estudo. Depois que você e seu médico assinarem este documento, em duas vias, uma ficará com você e outra com o médico responsável.

A sua decisão para participar deste estudo é voluntária, ou seja, você tem toda liberdade de participar ou não, desistir ou interromper sua participação em qualquer momento do estudo, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no tratamento e benefícios que você receberá do serviço de Oncologia deste Hospital, aos quais você tem direito.

As informações obtidas com a sua participação durante este estudo serão mantidas em sigilo pela equipe de pesquisa, e caso seja necessário uma identificação de seu nome e dados, esta será inicialmente comunicada a você.

Informações sobre o estudo:

Este estudo está sendo realizado neste hospital e também no hospital da PUC-Campinas (HMCP) com mais ou menos 120 pacientes que estejam fazendo tratamento quimioterápico com doxorubicina, cisplatina ou fluouracil.

Os quimioterápicos se distribuem por todos os locais do corpo, atingindo, desta forma, todas as células que estão com problemas. No entanto, células normais também são atingidas, podendo provocar alguns sintomas, que são chamados de efeitos colaterais. Estes efeitos representam uma dificuldade em seu tratamento e são dependentes do tempo de exposição e também do quimioterápico utilizado. Alguns destes efeitos como alopecia (queda do cabelo), alterações gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia), alterações sanguínea, danos em órgãos e adinamia (prostração física), tornam o tratamento muitas vezes insuportável para alguns pacientes. No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação conhecido, ao contrário das células tumorais, a quimioterapia será aplicada repetidamente, desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação destas células normais. Por este motivo, a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos.

Muitos pacientes não podem dar continuidade as sessões quimioterápicas em consequência destes efeitos tóxicos (da quimioterapia), mas já existem medicamentos com o objetivo de reduzir os efeitos tóxicos dos quimioterápicos e em muitos casos a quimioterapia só pode ser aplicada quando este tratamento de apoio melhora as condições do paciente. Assim, podemos dizer que o tratamento de apoio é importante na qualidade de vida destes pacientes.

Também existem alguns suplementos nutricionais (alimentos comercializados) que têm mostrado redução da intensidade de efeitos adversos da quimioterapia. Este fato não só contribui para a qualidade de vida do paciente como favorece a sua adesão ao tratamento, aumentando suas chances de sucesso. Entre estes suplementos nutricionais existe o “TK3” que é uma associação de um aminoácido (triptofano) e uma base nitrogenada (timina) que tem sido utilizado empiricamente (uso sem ter ainda uma confirmação científica) no tratamento dos efeitos colaterais apresentados pelo uso de quimioterápicos. Essas substâncias já existem comercializadas (aprovadas pelo Ministério da Saúde) associadas a outros nutrientes como o zinco, cobre, selênio e vitaminas. Este estudo pretende mostrar que estes dois nutrientes podem ter uma ação na redução dos efeitos colaterais apresentados pelos quimioterápicos sem serem associados com outros nutrientes.

As substâncias existentes neste suplemento nutricional apresentam uma boa tolerabilidade (são nutrientes normalmente encontrados em alimentos como: banana, leite, carne, etc), mas quando administrados em formas mais concentradas (cápsulas) podem apresentar efeitos colaterais. Os mais comuns são devidos ao uso de triptofano, sendo eles: náuseas, anorexia, vertigem, sonolência e dor de cabeça. Outros efeitos colaterais ocorrem com menor frequência: boca seca, cefaléia, diminuição do apetite e alterações sanguíneas (eosinofilia). No caso de você apresentar algum problema, o patrocinador vai pagar as despesas médicas, incluindo

hospitalização, que decorram diretamente do uso do produto (TK3) desde que administrado de acordo com a indicação do médico do estudo. A *Lavilabor Produtos Naturais Ltda* não pagará as despesas médicas por problemas não relacionados ao produto em estudo ou que puderem ser atribuídas de qualquer forma ao curso natural da doença ou mesmo em consequência do tratamento quimioterápico.

Existem vários relatos de pacientes que fizeram uso do “TK3” associado com outros nutrientes e tiveram uma melhora na qualidade de vida ou mesmo uma redução no tempo de tratamento e recuperação do paciente, tornando-o mais rápido. Esta ação favorece o tratamento quimioterápico permitindo ao paciente completar todos os ciclos da quimioterapia.

Assim, com base nessas informações juntamente com os inúmeros casos de benefícios relacionados ao consumo de suplementos nutricionais, contendo triptofano e/ou timina, a *Lavilabor Produtos Naturais Ltda* está patrocinando este estudo clínico, com o objetivo de esclarecer se a ação isolada do “TK3” pode reduzir a frequência e intensidade dos efeitos tóxicos consequentes da quimioterapia. Um estudo clínico controlado é o mecanismo para obtenção desta resposta com menor erro possível. Se você concordar em participar desta pesquisa receberá o suplemento nutricional denominado “TK3” ou placebo (cápsula semelhante, mas sem o TK3), independente do quimioterápico que estiver recebendo. A administração será por via oral, 1 cápsula 3 vezes ao dia do “TK3” ou do placebo. Cada cápsula contém 350 mg de triptofano e 350 mg de timina, formando assim um complemento vitamínico.

Trata-se de um estudo duplo cego, ou seja, durante o estudo nem você, nem seu médico saberão se está tomando o suprimento nutricional ou o placebo. Um programa estatístico determinará se você vai receber “TK3” ou placebo, por meio de um processo semelhante ao de se jogar uma moeda “cara ou coroa” (chamado de randomização). Assim você tem 50% de chance de receber um ou outro tratamento (“TK3” ou placebo). No final do estudo se ficar comprovado a ação deste produto e você tiver recebido o placebo passará a tomar o “TK3”, sem nenhum custo, até o final da sua quimioterapia, desde que o suprimento nutricional tenha demonstrado eficácia (melhora dos sintomas). Você não estará deixando de receber nenhum medicamento que seria normalmente indicado no seu tratamento.

Você não será remunerado por sua participação neste estudo, mas também não terá nenhum tipo de gasto por participar. O suplemento nutricional ou placebo serão fornecidos para você em frascos contendo 150 cápsulas nas sessões de quimioterapia. Na sessão seguinte você deverá devolver as cápsulas que restaram do frasco que recebeu.

Você será acompanhado durante as sessões de quimioterapia que já estão programadas, não será necessário vir mais vezes ao hospital. A duração do tratamento será de dois meses podendo se estender por mais dois se o seu médico achar conveniente.

O Pesquisador fará o acompanhamento através de exames laboratoriais e através da avaliação dos sintomas apresentados por você durante o estudo. A fim de determinar a severidade dos efeitos adversos e evolução ou não da doença, os pacientes que se submeterem ao estudo passarão por uma análise dos itens referentes aos critérios comuns de toxicidade quimioterápica, durante as sessões de quimioterapia. Os exames de acompanhamento, que já são realizados independentes do estudo, servirão como suporte, para avaliar suas condições clínicas.

Você também deverá responder a um questionário que vai servir para avaliar a sua qualidade de vida e se o TK3 interfere ou não no seu dia a dia.

Você não será deixará de receber nenhuma medicação, seu médico vai prescrever os medicamento necessário para sua situação clínica. O estudo se propõe apenas a acompanhar a frequência e intensidade de efeitos colaterais que você vai apresentar, sem interferir na sua medicação, acrescentando apenas a administração do produto em estudo (ou placebo). Apenas pedimos que informe o médico encarregado do estudo a respeito de todos os medicamento que você fez uso neste período.

Este estudo tem como benefício à contribuição com a melhoria dos cuidados ao paciente, uma melhor tolerabilidade da quimioterapia e até mesmo uma melhor qualidade vida para os pacientes com câncer. Se realmente ficar comprovada que esses nutrientes podem reduzir os efeitos colaterais dos medicamentos quimioterápicos estará indiretamente melhorando a qualidade de vida e até mesmo a taxa de sobrevivência já que o paciente poderá não interromper o tratamento quimioterápico. Você pode receber um tratamento, sem custos, que pode reduzir os efeitos agressivos da quimioterapia.

Se, a qualquer momento você desejar fazer qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre sua participação, você poderá entrar em contato com a equipe de estudo através do telefone: (19)3729.8429 (Dr Julio Prestes).

Este projeto de pesquisa e o Termo de consentimento livre e esclarecido que você está assinando foram revisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Ciências Médicas – UNICAMP. Para sua segurança e informações você poderá contatar pelo telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: (19) 3788-8936.

Anexo 5

Lavilabor Produtos Naturais Ltda.

Termo de consentimento Livre e Esclarecido

Estudo do TK3

5/5

Declaro ter lido e entendido as informações descritas neste documento para o estudo de um produto nutricional denominado TK3, como terapia de apoio à quimioterapia, intitulado: **“Estudo fase III, prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do produto denominado “TK3”, via oral, como suplemento nutricional nos efeitos colaterais e toxicidade apresentada por pacientes com diferentes tipos de câncer e recebendo tratamento quimioterápico.”**.

Fui adequadamente informado sobre os objetivos, os benefícios e risco do estudo e concordo em participar voluntariamente deste estudo. Estou ciente de que posso desistir em qualquer momento, sem conseqüências para o meu tratamento. Meu nome ou qualquer material que possa me identificar como participante de estudo não serão liberados sem minha permissão por escrito.

Nome do paciente (Letra de forma)

Assinatura e data

Nome da pessoa que explicou este termo

Assinatura e data

Assinatura do Pesquisador responsável e data

ANEXO 6



WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
GENEVA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck Professor Adjunto Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal
Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre – RS - Brasil

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões**. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Anexo 6

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5

Anexo 6

7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

3

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5

Anexo 6

23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário? OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO